



LE VARIAZIONI ALL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO: INQUADRAMENTO NORMATIVO, PRESENTAZIONE E GESTIONE DELLE DOMANDE

MASTER UNIVERSITARIO DI II LIVELLO IN 'TECNOLOGIE FARMACEUTICHE E ATTIVITA' REGOLATORIE'

Margherita Parziale

14/03/2025

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Margherita Parziale**, secondo il Regolamento per la disciplina dei conflitti di interesse all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato dal CdA AIFA con Delibera n. 37 del 13 ottobre 2020.

N.B. Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva.

NORMATIVA DI RIFERIMENTO

Direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) definita “Codice comunitario” in quanto raccoglie in un unico testo gran parte della normativa relativa ai medicinali per uso umano. La Direttiva 2001/83/CE, con le sue successive modifiche ed integrazioni, è stata recepita in Italia con il **D.L.vo 219/2006, n. 219** e successivi emendamenti.

Regolamento CE 1234/2008 relativo alle Variazioni all’AIC, modificato dal **Regolamento EU 712/2012** (3 agosto 2012), dal **Regolamento Delegato (UE) 2021/756** (24 marzo 2021) e dal **Regolamento Delegato (UE) 1701/2024** (in vigore dal 1 Gennaio 2025)

AUTORIZZAZIONE DEI MEDICINALI



Per essere commercializzato in Italia un medicinale deve aver ottenuto il rilascio **dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)** da parte dell'AIFA o della Commissione Europea. L'AIC viene rilasciata a seguito di una valutazione scientifica dei requisiti di **qualità, sicurezza ed efficacia** del medicinale. Il titolare AIC deve commercializzare il prodotto in conformità con i termini dell'autorizzazione.

Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i

-Articolo 6, comma 1)

Nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 in combinato disposto con il regolamento (CE) n. 1394/2007.

Articolo 6, comma 2)

Quando per un medicinale e' stata rilasciata una AIC ai sensi del comma 1, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonche' le variazioni ed estensioni sono ugualmente soggetti ad autorizzazione ai sensi dello stesso comma 1; le AIC successive sono considerate, unitamente a quella iniziale, come facenti parte della stessa autorizzazione complessiva, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, comma 1.

CRITERI PER L'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

La valutazione del rapporto rischio-beneficio di un prodotto si basa sulla valutazione del dossier registrativo.

L'AIC viene concessa quando il **bilancio beneficio-rischio** di un medicinale è positivo, ovvero quando i benefici derivanti dall'uso di tale medicinale superano i rischi connessi al suo impiego.

Directive 2001/83 Article 1 – Definition of risk and risk/benefit balance

28. Risks related to use of the medicinal product:

— any risk relating to the quality, safety or efficacy of the medicinal product as regards patients' health or public health;

— any risk of undesirable effects on the environment.

28a. Risk-benefit balance: An evaluation of the positive therapeutic effects of the medicinal product in relation to the risks as defined in point 28, first indent.

PRESENTAZIONE DELLA DOMANDA DI AIC

Per ottenere l'AIC il richiedente è obbligato a presentare una domanda costituita da un dossier che contiene informazioni riguardanti aspetti chimico-farmaceutici, preclinici e clinici, strutturato secondo un formato standardizzato (CTD - documento tecnico comune). I dati e gli studi presentati a supporto della domanda di AIC devono essere conformi a orientamenti e linee guida definiti a livello europeo.

CTD (Common Technical Document)

Format standardizzato per la presentazione del dossier a support della domanda di AIC, approvato a livello internazionale utilizzato:

- per la presentazione di domande di registrazione dei prodotti medicinali in Europa, USA e Giappone (regioni ICH);
- per tutte le tipologie di domande di registrazione (sia "full" che "abridged");
- per tutte le categorie di prodotti medicinali (inclusi radiofarmaci, vaccini, herbals etc...);

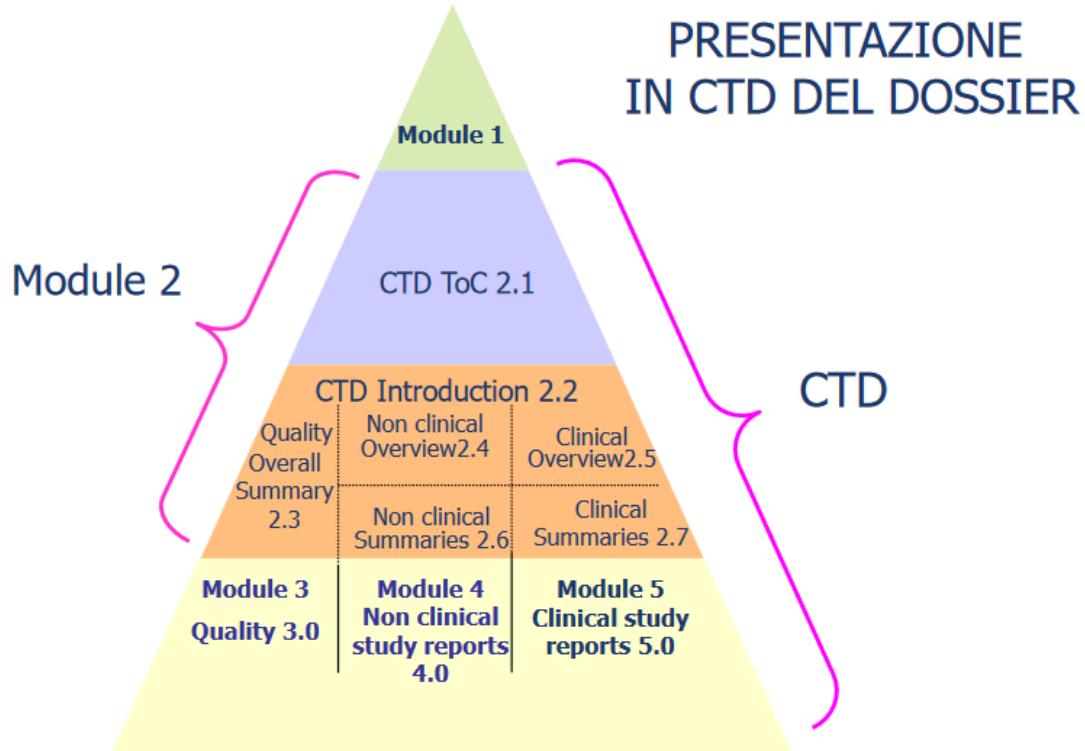
Scopo del suo utilizzo è armonizzare le differenti filosofie regolatorie e i diversi approcci alla revisione dei dati salvaguardando tempo e risorse e facilitando la revisione da parte delle agenzie regolatorie migliorandone la comunicazione.

Base giuridica (ad esempio domanda generica): determina la documentazione da presentare.

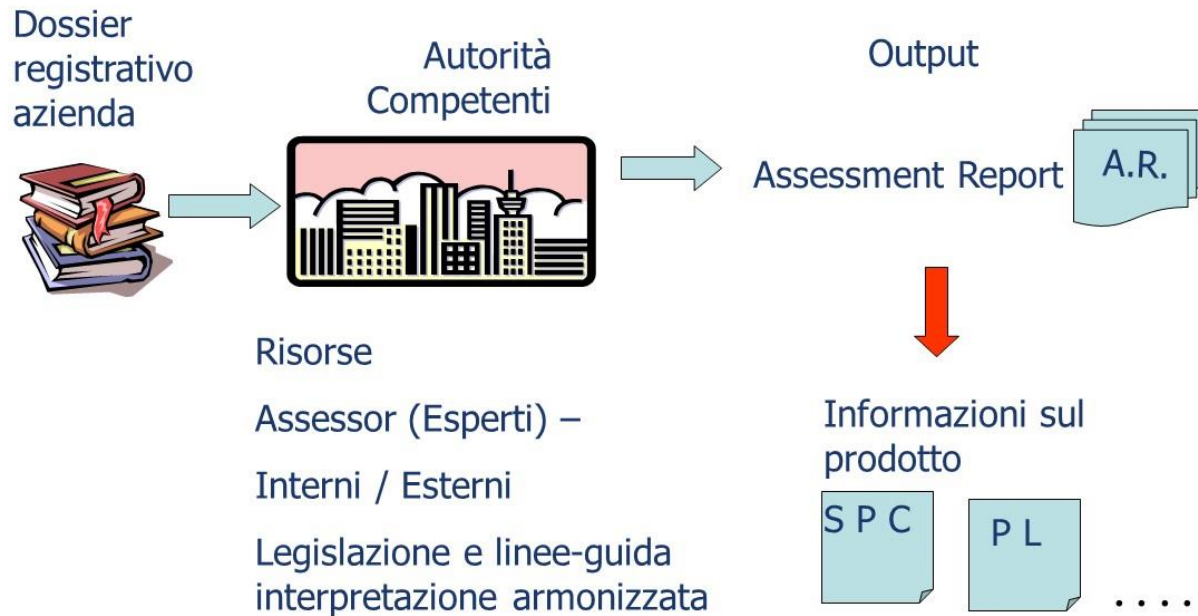
Rif. Notice to Applicants vol. 2B - Presentation and content of the dossier

- https://health.ec.europa.eu/document/download/672171e7-8f79-41a9-a523_c82d9c07a0eb_en

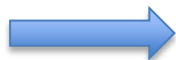
CTD (Common Technical Document)



REGISTRAZIONE MEDICINALI: il processo di valutazione



TIPO DI PROCEDURA PER IL RILASCIO DELL' AIC



IMPORTAZIONE PARALLELA

LA BASE LEGALE

La base legale è il riferimento normativo in base al quale è possibile richiedere l'AIC, identifica il tipo di documentazione da presentare a supporto della domanda.

LA BASE LEGALE

- Dossier completo: i requisiti sono definiti dall'**art. 8(3)** della Direttiva 2001/83 e s.m.i.

- Dossier "abridged": le varie tipologie di domanda abbreviata sono definite dall'**art. 10** della Direttiva 2001/83 e s.m.i.:
 - **10(1)**: generico puro
 - **10(3)**: domanda ibrida (indicazioni differenti, diversa forma farmaceutica, prodotti topici ad azione locale)
 - **10.a**: domanda bibliografica
 - **10.b**: combinazione fissa di principi attivi noti

GLI STAMPATI

Gli stampati sono parte integrante dell'AIC; si tratta di documenti **dinamici**, frequentemente oggetto di modifiche ed aggiornamenti, specie quando subentrano delle novità in materia di sicurezza ed efficacia, che comportano una pronta revisione degli stessi per una tutela della salute dei pazienti.

□ Stampati:

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)
2. Foglio Illustrativo (FI)
3. Etichettatura

DOCUMENTI DI RIFERIMENTO PER LA STESURA DEGLI STAMPATI

- Direttiva 2001/83/CE s.m.i e D.L.vo 219/2006, n. 219 e s.m.i.
- Best Practice Guide on the Submission of High Quality National Translation Ref.: CMDh/255/2012/Rev1 February 2017

www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/01_General_Info/CMDh_255_2012_Rev1_2017_02_cleanx.pdf

- Notice to Applicants Volume 2 Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal product for human use

https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_en#volume-2c---regulatory-guideline

- EMA/25090/2002 Compilation of QRD decisions on stylistic matters in product information
https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-quality-review-documents-qrd-stylistic-matters-product-information_en.pdf

- EMA/62470/2007 QRD convention to be followed for the EMA-QRD templates

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/product-information-reference-documents-guidelines>

DOCUMENTO DI RIFERIMENTO PER LA STESURA DEGLI STAMPATI

- CMDh/258/2012 “Blue – Box” requirements

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/application-for-ma.html>

- CMDh/201/2005 “CMDh annotated QRD template for MR/DC procedures

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/templates/grd.html>

- MedDRA Best Practice and Documents

<https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english>

- Product-information (QRD) templates - Human

(QRD Appendix III- Appendix III to the QRD templates for human medicinal products; QRD Appendix IV- Terms and abbreviations for batch number and expiry date to be used on the labelling of human medicinal products; Tables of non-standard abbreviations; QRD Appendix I Statements for use in Section 4.6 “Fertility, pregnancy and lactation” of SmPC; QRD Appendix II Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology to be used in Section 4.8 “Undesirable effects” of SmPC; QRD Appendix V Adverse-drug-reaction reporting details)

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/product-information-requirements/product-information-qrd-templates-human>

DOCUMENTO DI RIFERIMENTO PER LA STESURA DEGLI STAMPATI

- EMA/CHMP/302620/2017 Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668)
<https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human>
- EDQM List of Standard Terms pharmaceutical dose forms, routes of administration and containers
<https://standardterms.edqm.eu/>
- EMA/707229/2009 QRD recommendations on the expression of strength in the name of centrally authorised human medicinal products (as stated in section 1 of SPC, and in the name section of labelling and PL)
https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/quality-review-documents-recommendations-expression-strength-name-centrally-authorized-human_en.pdf
- EMA/CHMP/287710/2014 Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure
<https://www.ema.europa.eu/en/guideline-acceptability-names-human-medicinal-products-processed-through-centralised-procedure#current-version-section>

LE VARIAZIONI

Nel tempo le AIC possono andare incontro a modifiche, sospensioni, revoche, rinnovi, estensioni dell'AIC e ritiri dal commercio. Tali modifiche discendono da precisi obblighi normativi da osservare per l'intera vita di un farmaco.

Che cosa si intende per Variazione?

Qualsiasi modifica al dossier registrativo sulla base del quale un' Autorità Competente ha rilasciato una autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

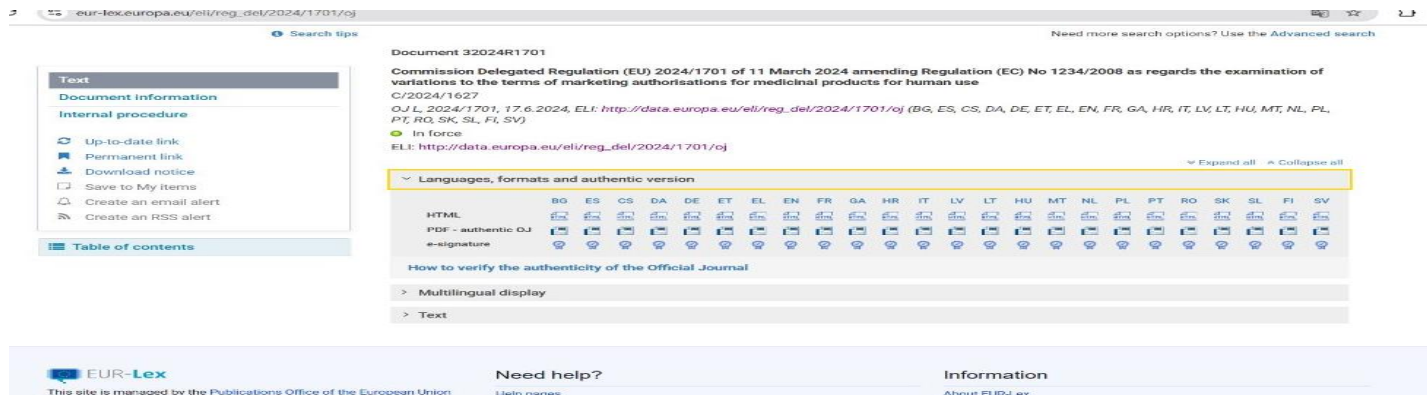
REGOLAMENTO 1234/2008/CE

(concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari)

- In vigore dal 1° gennaio 2010 , sostituisce il Regolamento 1084/2003/EC.
- Nato dall'esigenza di rendere il sistema più flessibile e ottimizzare il lavoro legato alle modifiche alle AIC garantendo al contempo il medesimo livello di protezione della salute pubblica.
- Modificato dal **Regolamento EU 712/2012** (3 agosto 2012), dal **Regolamento Delegato (UE) 2021/756** (24 marzo 2021) e dal **Regolamento Delegato (UE) 1701/2024** (in vigore dal 1 Gennaio 2025).

REGOLAMENTO DELEGATO (UE) 2024/1701 del 11.03.2024

Il 1° gennaio 2025 è entrato in vigore il Regolamento Delegato (UE) 1701/2024 che modifica l'attuale Regolamento 1234/2008/CE riguardante l'esame delle variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) di medicinali per uso umano.



Document 32024R1701
Commission Delegated Regulation (EU) 2024/1701 of 11 March 2024 amending Regulation (EC) No 1234/2008 as regards the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use
C/2024/1627
O.J. L 2024/1701, 17.6.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1701/oj (BG, ES, CS, DA, DE, ET, EL, EN, FR, GA, HR, IT, LV, LT, HU, MT, NL, PL, PT, RO, SK, SL, FI, SV)
In force
ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1701/oj

▼ Languages, formats and authentic version

	BG	ES	CS	DA	DE	ET	EL	EN	FR	GA	HR	IT	LV	LT	HU	MT	NL	PL	PT	RO	SK	SL	FI	SV
HTML																								
PDF - authentic OJ																								
e-signature																								

How to verify the authenticity of the Official Journal

> Multilingual display

> Text

EUR-Lex
This site is managed by the Publications Office of the European Union

Need help?
Help pages

Information
About EUR-Lex

BEST PRACTICE GUIDES DEL CMDh



CMDh
About CMDh
Statistics
Agendas and Minutes
Press Releases
COVID-19
BREXIT
Nitrosamine impurities
▼ Procedural Guidance
General Info
Application for MA
eSubmissions
Generics
Applicant's Responses
Renewal
Consultation with target patient groups
Variation
Amended Variation Regulation
Art. 3 recommendations
USR
Art. 61.3 Procedure
Post Referral Phase
CMDh-Referrals



VARIATION PROCEDURE

- **Guidance on the Application of the Amended Variations Regulation from 1 January 2025**

In order to view some of the documents on this website you need **Acrobat Reader** ([click here to download](#))

- **Best Practice Guides (BPGs) for the Submission and Processing of Variations in the Mutual Recognition Procedure**
 - **Chapter 1: CMDh BPG for the Allocation of the Mutual Recognition Variation Number for Type I Notifications, Type II Variations, Grouping and Worksharing** (October 2024) [[Track version](#)]
 - **Chapter 2: Procedure for Automatic Validation of Mutual Recognition Procedures for Variations** (October 2024) [[Track version](#)]
 - **Chapter 3: CMDh BPG for the Processing of Type IA Minor Variations (Notifications) in the Mutual Recognition Procedure** (January 2025) [[Track version](#)]
 - **Chapter 4: CMDh BPG for the Processing of Type IB Minor Variations (Notifications) in the Mutual Recognition Procedure** (October 2024) [[Track version](#)]
 - **Chapter 5: CMDh BPG for the Handling of Type II Variations in the Mutual Recognition Procedure** (October 2024) [[Track version](#)]
 - **Chapter 6: CMDh BPG for the Processing of (Super-)Grouped Applications in the Mutual Recognition Procedure** (January 2025) [[Track version](#)]
 - **Chapter 7: CMDh BPG on Variation Worksharing** (October 2024) [[Track version](#)]
 - **Chapter 8: CMDh BPG on CMDh Recommendations on Unforeseen Variations** (October 2024) [[Track version](#)]
 - **Chapter 9: CMDh BPG on fast track procedure for annual update of Human Influenza Vaccines** (July 2023) [[Track version](#)]

REGOLAMENTO DELEGATO(UE) 2024/1701 – Applicabilità

Il Regolamento (UE) 1701/2024 è applicabile alle variazioni **attuata** e **presentate** a partire dal 1° gennaio 2025.

Le domande di variazione presentate prima del 1° gennaio 2025 continueranno a seguire le attuali disposizioni definite nel Regolamento (CE) n. 1234/2008, modificato dal Regolamento delegato (UE) 2021/756 della Commissione, fino alla loro validità.

Le disposizioni dettate dal nuovo Regolamento delegato 1701/2024/UE possono essere considerate accettabili se applicate **ai medicinali omeopatici con AIC Nazionale**.

REGOLAMENTO 1234/2008/CE e s.m.i.: definizioni

Articolo 2:

- *C.2) per «variazione minore di tipo IA» si intende una modifica avente soltanto un impatto minimo o nullo sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali interessati;*
- *C.3) per «variazione maggiore di tipo II» si intende una modifica che non costituisce un'estensione e che può avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali interessati;*
- *C.5) per «variazione minore di tipo IB» si intende una modifica diversa da una variazione minore di tipo IA, da una variazione maggiore di tipo II e da un'estensione;*

REGOLAMENTO 1234/2008/CE e s.m.i.: definizioni

Articolo 2:

- *C.4) per «estensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio » o «estensione» si intende una modifica di cui all'allegato I, purché siano rispettate le condizioni elencate nel suddetto allegato.*

Allegato I:

- Modifiche dei principi attivi (diverso sale, diverso estere, isomero diverso o miscela di isomeri, ecc.)*
- Modifica del dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione*

REGOLAMENTO 1234/2008/CE e s.m.i.: definizioni



REGOLAMENTO 1234/2008/CE e s.m.i.: definizioni

Articolo 2:

- *C.8) Urgent safety restriction' , «provvedimento restrittivo urgente per motivi di sicurezza» si intende una modifica provvisoria delle informazioni relative al prodotto apportata in seguito a nuove conoscenze rilevanti per l'impiego sicuro del medicinale.*

VARIAZIONE MINORE DI TIPO IA/IAin: implementazione

Le variazioni sono implementate prima della presentazione e della relativa notifica alle autorità competenti e devono essere comunque notificate nei 12 mesi successivi (ad eccezione delle variazioni classificate come IAin, che devono essere notificate immediatamente alle autorità competenti).

Tempistica: 30gg

N.B. Questa tipologia di variazione può essere o approvata o bocciata

VARIAZIONE MINORE DI TIPO IB: implementazione

Possono essere implementate dopo 30 gg dalla notifica qualora l'Autorità Competente non si sia espressa.

A seconda dei casi possono essere approvate o respinte.

In entrambi i casi è possibile formulare richieste di integrazione documentale.

Tempistica: 30gg + 7 gg (validazione)

VARIAZIONE MAGGIORE DI TIPO II: implementazione

Possono essere implementate solo dopo formale approvazione.

Tempistiche: 30 gg, 60 gg, 90 gg (+ 14 gg di validazione)

PRINCIPALI NOVITÀ del Regolamento delegato (UE) 2024/1701

- Nuove modalità di presentazione per variazioni IA
- Obbligo di presentazione come «annual update IA»
- Procedura super-grouping per variazioni IA
- Procedura di worksharing obbligatoria o opzionale

NUOVE MODALITÀ DI PRESENTAZIONE DELLE VARIAZIONI DI TIPO IA

Le variazioni IA possono essere presentate **solo come raggruppamenti:**

- Annual update IA
 - Super-grouping IA/IAin
 - Grouping tipo IB/Tipo II
 - Worksharing
-
- presentazione come “single variation” delle IA solo eccezionalmente in casi specifici e appropriatamente giustificati con motivazione obbligatoria da indicare nella cover letter e nell’application form
 - Le IAin possono continuare ad essere presentate come «single variation»

OBBLIGO DI PRESENTAZIONE COME “ANNUAL UPDATE IA”

- Non si tratta di una specifica procedura ma della presentazione obbligatoria di una o di più variazioni IA entro **tra i 9 e 12 mesi** dalla data di implementazione della variazione di Tipo IA più vecchia inserita.
- Le variazioni IA implementate dopo il 1° gennaio 2025 compreso, **devono** essere presentate in un unico raggruppamento come «annual update».

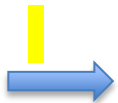
OBBLIGO DI PRESENTAZIONE COME "ANNUAL UPDATE IA"

New

- Le variazioni IA inserite nell'annual update devono riportare obbligatoriamente in AF le date di implementazione di ciascuna modifica;
- Nell'annual update IA le variazioni possono NON essere correlate tra di loro (es. modifiche principio attivo/modifiche prodotto finito);
- Nell'annual update IA potranno essere inserite anche le variazioni IA in, purchè l'implementazione delle stesse sia avvenuta immediatamente prima della presentazione dell'annual update IA. In caso contrario dovranno essere presentate come "single variation".

OBBLIGO DI PRESENTAZIONE COME "ANNUAL UPDATE IA"

- Ad esempio, se un Titolare ha implementato tre variazioni di Tipo IA sulla stessa autorizzazione, il 1° febbraio 2025, il 7 marzo 2025 e il 21 aprile 2025, l' "annual update", che raggruppa le tre variazioni sarebbe previsto tra il 1° novembre 2025 (9 mesi dopo il 1° febbraio 2025) e il 1° febbraio 2026 (12 mesi dopo il 1° febbraio 2025), poiché la prima data di implementazione delle variazioni incluse nel raggruppamento è il 1° febbraio 2025, salvo che non ricada in una eccezione.
- Tutte le variazioni implementate tra i 9 e i 12 mesi e non ancora notificata ad AIFA, devono essere incluse nell' "annual update".
- Non è accettabile la presentazione se non si sono ancora raggiunti i 9 mesi.



Sono previste da linea guida CMDh e da AIFA delle **ECCEZIONI**

GROUPING

GROUPING x 1 MEDICINALE: possibilità di presentare un'unica domanda per più variazioni apportate ad una autorizzazione appartenente allo stesso titolare.

Il Grouping può contenere variazioni di Tipo IA, IB e II ed estensioni.

GROUPING x PIU' MEDICINALI: nel caso di Grouping di sole variazioni IA è possibile presentare un'unica domanda per una o più variazioni apportate ad una o più autorizzazioni appartenenti allo stesso titolare.

Con il Regolamento 712/2012/CE dal 4 agosto 2013 è possibile presentare anche Grouping di più medicinali nazionali anche per variazioni IB e tipo II.

GROUPING

Principi generali

- Un Grouping di variazioni deve essere sempre giustificato dal Titolare AIC nella domanda di variazione (Annex III)
- Le variazioni possono essere raggruppate solo se le modifiche proposte sono consequenziali e/o correlate: in tal caso ha senso una loro revisione simultanea
- In linea generale le modifiche alla parte di qualità, non clinica e clinica non possono essere raggruppate a meno che ciò non sia adeguatamente giustificato (es. armonizzazione a seguito di referral: B.V.b.1 + C.I.1)

GROUPING

Tempistica: seguono la tempistica della variazione di livello più alto.

N.B. Possibilità di approvazione parziale del Grouping ove una più variazioni appartenenti allo stesso siano ritenute non accettabili.

PROCEDURA DI SUPER-GROUPING PER VARIAZIONI IA/IAIN

- possibilità di raggruppare **una o più variazioni IA/IAin** per **più medicinali** di uno **stesso Titolare AIC** in un unico “super-grouping”.
- per super-grouping relativi a modifiche del gruppo A o B possono essere inseriti:
 - più medicinali di MR/DCP
 - combinazione di medicinali MR/DCP e puramente nazionali
 - medicinali puramente nazionali in diversi Stati Membri New
- per super-grouping relativi a modifiche del **gruppo C** possono essere inseriti:
 - più medicinali di MR/DCP con **stesso RMS (no puramente nazionali)** New

PROCEDURA DI SUPER-GROUPING PER VARIAZIONI IA/IAIN

- Non copre variazioni relative a diverse AIC puramente nazionali in un solo Stato membro (trattasi di grouping).
- Non è possibile includere contemporaneamente medicinali approvati tramite procedura centralizzata e non centralizzata (solo per un problema tecnico informatico).
- non può essere inserita una MA che prevede forme farmaceutiche e/o dosaggi autorizzati con procedure diverse (medicinale con confezioni nazionali e confezioni MR/DC).

PROCEDURA DI SUPER-GROUPING PER VARIAZIONI IA/IAIN

- Le modifiche proposte devono essere identiche e non specifiche per il prodotto.
- Non è necessario che le variazioni siano correlate tra loro.
- Il super-grouping può comportare un'approvazione parziale.
- Se il super-grouping coinvolge tanti prodotti (es. cambio del nome del titolare in Italia per più di 100 prodotti) è possibile gestire questo cambio con più super-grouping.

SUPER-GROUPING: pre-submission phase

- Richiesta inviata dal MAH all'indirizzo del CMDh contact point dell'Autorità competente prescelta con allegata la lettera di intenti (LoI) che riporti:
 - Elenco delle MA interessate (anche come Annex separato)
 - Giustificazione che tutte le MA interessate sono considerate appartenenti allo stesso MAH
 - Descrizione della/e variazione/i
 - Autorità di riferimento (RA) preferita
 - Data di presentazione pianificata
- Assegnazione del numero sequenziale della procedura (IT/H/XXXX/.../G)
 - nel caso in cui tutti i prodotti siano dello stesso RMS, questo deve fungere da RA;
 - è possibile rifiutarsi se lo Stato Membro sta gestendo un numero elevato di procedure;
 - nel caso in cui nessun Stato Membro accetti, la scelta verrà effettuata dal CMDh.
- Comunicazione al MAH del numero di procedura

PROCEDURA DI WORKSHARING (WS)

La valutazione condivisa di una o più variazioni presentate simultaneamente per più medicinali dello stesso Titolare AIC o di **diversi Titolari AIC** (in casi giustificati e previa approvazione delle autorità competenti)

New

- Worksharing **obbligatorio** per una o più variazioni su **più medicinali** dello **stesso Titolare AIC**.
- Worksharing **opzionale** per una o più variazioni su **più medicinali** di **diversi Titolari AIC** (in casi giustificati e previa approvazione delle autorità competenti).
- Le tempistiche del worksharing vengono allineate alla variazione di livello più alto (Tipo II o Tipo IB).

PROCEDURA DI WORKSHARING (WS)

- Nel WS possono essere inseriti medicinali di uno stesso Titolare autorizzati secondo:
 - mutuo riconoscimento
 - puramente nazionali in più Stati Membri
 - una combinazione di MR/nazionali
- Se una delle AIC è centralizzata, l'EMA funge da autorità di riferimento (RA).
- Non copre variazioni relative a diverse AIC puramente nazionali in un solo Stato Membro (grouping nazionale di più medicinali).

PROCEDURA DI WORKSHARING (WS)

- Possono essere incluse variazioni IA in un WS che comprende variazioni IB o II.
- Non è consentita l'inclusione di estensioni di linea.
- Si applica a Grouping di variazioni.

WORKSHARING: PRE-SUBMISSION

Il MAH invia all'indirizzo del CMDh contact point dell'Autorità competente prescelta la richiesta di accettazione del WS e del numero, almeno 2 settimane prima dalla data pianificata per la sottomissione, con allegata la Lettera di intenti (LoI).

Le informazioni contenute nella pre-submission devono essere:

- Elenco delle MA interessate.
- Giustificazione che tutte le MA interessate sono considerate appartenenti allo stesso titolare.
- Descrizione della/e variazione/i con la dichiarazione che non vi è bisogno di un assessment specifico per ogni prodotto.
- Lista in ordine di preferenza delle autorità competenti.
- Nel caso non venga scelta l'autorità competente con il numero maggiore di MA, il MAH deve specificarne il motivo.
- Data pianificata per la sottomissione.

PROCEDURA DI WORKSHARING (WS)

l'Autorità competente
prescelta **entro 7 giorni**

- può accettare il WS assegnando il numero di WS (IT/H/XXXX/WS/CCC)
 - può rifiutare il WS se sta gestendo un numero elevato di procedure
- Se nessuna autorità accetta, il MAH deve informare il CMDh

Quando l'autorità competente accetta di agire come RMS informa e invia il numero di procedura sequenziale solo all'azienda e non più al CMDh per la ratifica.

New

PROCEDURA DI WORKSHARING (WS)



Non è possibile per un singolo Stato Membro di rifiutarsi di partecipare al WS proposto dal MAH se rispetta i requisiti del Regolamento Variazioni.



Prodotti non armonizzati o che in passato hanno implementato parzialmente le informazioni devono essere coinvolti obbligatoriamente nelle procedure di WS, in modo da poterne garantire l'armonizzazione e la discussione tra gli Stati Membri.

New

CLASSIFICATION GUIDELINE

La codifica delle tipologie di variazioni non fa più parte, come in precedenza, del Regolamento (annex non modificabile), ma di una linea guida che può essere aggiornata in base a nuove informazioni e/o decisioni.

Si è scelta la via della guideline, perché più flessibile e quindi può consentire un aggiornamento regolare dell'elenco delle variazioni (ad es. ogni 2 anni), in modo da rendere questo il più esaustivo possibile.

La Linea guida sulla Classificazione delle variazioni è in fase di aggiornamento da parte della Commissione Europea.

Fino all'entrata in vigore della nuova linea guida, i Titolari AIC devono seguire l'attuale Classificazione delle variazioni.

CLASSIFICATION GUIDELINE

La Linea guida sulle variazioni classifica le variazioni di tipo IA, IB e tipo II.

Le variazioni di tipo IA che non rispettano le condizioni indicate nella linea guida vengono classificate tipo IB per default.

Qualora la modifica non sia classificata nella linea guida l'azienda può richiedere al CMDh di individuare una classificazione (classificazione secondo Art. 5).

CLASSIFICATION GUIDELINE



Brussels, 16.05.2013
C (2013) 2804

Guidelines

of 16.05.2013

on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures.

CLASSIFICATION GUIDELINE: struttura e contenuto

TOPIC / SCOPE OF CHANGES	VARIATION
A. ADMINISTRATIVE CHANGES	1-7
B. QUALITY CHANGES	
I. Active Substance	
a) Manufacture	1-5
b) Control of active substance	1-2
c) Container closure system	1-3
d) Stability	1
e) Design Space and post approval change management protocol	1-5
II. Finished Product	
a) Description and composition	1-6
b) Manufacture	1-5
c) Control of excipients	1-5
d) Control of finished product	1-3
e) Container closure system	1-7
f) Stability	1
g) Design Space and post approval change management protocol	1-5
h) Adventitious Agents Safety	1

CLASSIFICATION GUIDELINE: struttura e contenuto

III. CEP/TSE/monographs	1-2
IV. Medical Devices	1-3
V. Changes to a marketing authorisation resulting from other regulatory procedures	
a) PMF/VAMF	1-2
b) Referral	1
c) Other changes to the quality dossier requested by the competent authority	1
C. SAFETY, EFFICACY, PHARMACOVIGILANCE CHANGES	
I. Human and Veterinary medicinal products	1-12
II. Veterinary medicinal product – specific changes	1-7
D. PMF / VAMF	1-23

VARIAZIONI DEL GRUPPO A: esempi

A.1 Modifiche del nome e/o dell'indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1	1, 2	IA _{IN}
Condizioni			
1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve rimanere lo stesso soggetto giuridico.			
Documenti da fornire			
1. Un documento ufficiale rilasciato da un organismo ufficiale competente (ad esempio Camera di commercio) nel quale risulti la nuova denominazione o il nuovo indirizzo.			
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.			

VARIAZIONI DEL GRUPPO A: esempi

A.2 Modifiche nella denominazione (di fantasia) del medicinale	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) per i prodotti autorizzati secondo la procedura centralizzata	1	1, 2	IA _{IN}
b) per i prodotti autorizzati secondo la procedura nazionale		2	IB
Condizioni			
1. La verifica da parte dell'EMA relativa all'accettabilità della nuova denominazione è stata fatta ed è risultata positiva.			
Documenti da fornire			
1. Copia della lettera dell'EMA recante accettazione della nuova denominazione (di fantasia).			
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.			

VARIAZIONI DEL GRUPPO B: esempi

B.II.b)

Fabbricazione

B.II.b.1 Sostituzione o aggiunta di un sito di fabbricazione per una parte o per la totalità del procedimento di fabbricazione del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) <u>Sito di confezionamento secondario</u>	1, 2	1,3, 8	IA _{IN}
b) <u>Sito di confezionamento primario</u>	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{IN}
c) Sito in cui sono effettuate tutte le operazioni di fabbricazione, ad eccezione del rilascio dei lotti, del controllo dei lotti e del confezionamento secondario, o destinato alle forme farmaceutiche prodotte attraverso procedimenti di fabbricazione complessi			II
d) Sito che richiede un'ispezione iniziale o specifica a un prodotto			II
e) Sito in cui sono effettuate tutte le operazioni, ad eccezione del rilascio dei lotti, del controllo dei lotti e degli imballaggi primario e secondario, per i medicinali <u>non sterili</u> .		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Sito in cui sono effettuate tutte le operazioni, ad eccezione del rilascio dei lotti, del controllo dei lotti e del confezionamento secondario, per i <u>medicinali sterili</u> (compresi quelli fabbricati secondo un metodo asettico), ad esclusione dei medicinali biologici/immunologici		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB

VARIAZIONI DEL GRUPPO B: esempi

B.I.a) Fabbricazione

	B.I.a.1 Modifica del fabbricante di una materia prima, di un reattivo o di un prodotto intermedio utilizzati nel procedimento di fabbricazione di un principio attivo o modifica del fabbricante del principio attivo (compresi eventualmente i siti di controllo della qualità), per i quali non si dispone di un certificato di conformità alla farmacopea europea	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a)	Il fabbricante proposto fa parte dello stesso gruppo farmaceutico del fabbricante al momento approvato	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA ₂
b)	Introduzione di un fabbricante del principio attivo avente il sostegno di un ASMF (Master File del principio attivo)			II
c)	Il fabbricante proposto utilizza un procedimento di sintesi o condizioni di fabbricazione sostanzialmente diversi e tali da modificare caratteristiche qualitative importanti del principio attivo, come il profilo di impurità qualitativo e/o quantitativo che necessita di una qualificazione o proprietà fisico-chimiche aventi un impatto sulla biodisponibilità			II
d)	Nuovo fabbricante di materiale per il quale è richiesta una valutazione della sicurezza virale e/o dei rischi di EST			II
e)	La modifica riguarda un principio attivo biologica o una materia prima, un reattivo o un prodotto intermedio utilizzati nella fabbricazione di un prodotto biologico o immunologico			II
f)	Modifiche nelle misure riguardanti le prove di controllo della qualità per la sostituzione del principio attivo o l'aggiunta di un sito in cui si effettua il controllo o la prova dei lotti.	2, 4	1, 5	IA
g)	Introduzione di un nuovo fabbricante del principio attivo che non ha il sostegno di un ASMF e che richiede un aggiornamento significativo della pertinente sezione del fascicolo del principio attivo			II
h)	Aggiunta di un impianto alternativo di sterilizzazione del principio attivo mediante un metodo PhEur		1, 2, 4, 5, 8	IB
i)	Introduzione di un nuovo impianto di micronizzazione	2, 5	1, 4, 5, 6	IA
j)	Modifiche nelle misure riguardanti le prove di controllo della qualità per un principio attivo biologico: sostituzione o aggiunta di un sito per il controllo/le verifiche dei lotti, anche attraverso metodi biologici/immunologici/immunochimici			II
k)	Nuovo impianto di stoccaggio per banca di cellule madri e/o banche di cellule da riproduzione		1, 5	IB

VARIAZIONI DEL GRUPPO C: esempi

C.I.8 Introduzione di una sintesi del sistema di farmacovigilanza per i medicinali per uso umano, o modifiche apportate a tale sintesi*	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Introduzione di una sintesi del sistema di farmacovigilanza, modifiche concernenti la persona qualificata in materia di farmacovigilanza (compresi i suoi estremi) e/o il cambiamento di ubicazione del fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza		1, 2	IA _{IN}
Documenti da fornire			
<p>1. Sintesi del sistema di farmacovigilanza o aggiornamento degli elementi pertinenti, a seconda dei casi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prova che il richiedente dispone di un responsabile qualificato per la farmacovigilanza e dichiarazione firmata dal richiedente da cui risulti che egli ha le risorse necessarie per svolgere le funzioni ed assumere le responsabilità elencate nel titolo IX della direttiva 2001/83/CE; • estremi della persona qualificata in materia di farmacovigilanza, Stato membro di residenza ed in cui esercita le sue funzioni; • ubicazione del fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza. 			
2. Numero del fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza, se disponibile.			
<p>Nota: questa variazione riguarda l'introduzione di un fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza, indipendentemente dal fatto che il fascicolo tecnico dell'autorità di gestione contenga una descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza.</p> <p>Una volta entrata in funzione la banca dati di cui all'articolo 57, le modifiche relative alla persona qualificata in materia di farmacovigilanza, compresi i suoi estremi (numero di telefono e di fax, indirizzo postale ed e-mail) e quelle relative all'ubicazione del fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza (via, città, CAP e paese) possono essere aggiornate soltanto attraverso la banca dati dell'articolo 57 (senza che sia necessaria una variazione).</p> <p>Quando il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si avvale della possibilità di aggiornare le informazioni di cui sopra attraverso la banca dati dell'articolo 57, deve indicare nell'autorizzazione all'immissione in commercio che le informazioni aggiornate di tali elementi sono inserite nella banca dati.</p> <p>* Per l'introduzione di un nuovo sistema di farmacovigilanza per i medicinali veterinari, si rimanda alla variazione C.II.7.</p>			

VARIAZIONI DEL GRUPPO C: esempi

C.I.1 Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo, destinata/e ad attuare il risultato di un procedimento di rinvio dell'Unione	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Il medicinale rientra nel campo d'applicazione definito per il procedimento	1	1, 2, 3	IA _{CV}
b) Il medicinale non rientra nel campo d'applicazione definito per il procedimento, ma la o le modifiche attuano le conclusioni del procedimento e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non è tenuto a presentare nuove informazioni complementari	↑	1, 2, 3	IB
c) Il medicinale non rientra nel campo d'applicazione definito per il procedimento, ma la o le modifiche attuano le conclusioni del procedimento e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta nuove informazioni complementari		1, 3	II

Condizioni
1. La variazione rende effettiva la formulazione richiesta dall'autorità e non necessita della presentazione di informazioni aggiuntive e/o di un'ulteriore valutazione.
Documenti da fornire
1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: un riferimento alla relativa decisione della Commissione o, se del caso, all'accordo raggiunto dal gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano [(CMD(h)) e, in allegato, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura o il foglio illustrativo.
2. Dichiarazione da cui risulta che la proposta di riassunto delle caratteristiche del prodotto, di etichettatura e di foglio illustrativo è identica, per le sezioni pertinenti, a quella allegata alla decisione della Commissione o, se del caso, all'accordo raggiunto dal CMDh.
3. Informazioni aggiornate sul prodotto.

VARIAZIONI DEL GRUPPO C: esempi

C.I.3 Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo dei medicinali per uso umano al fine di attuare le conclusioni di un procedimento concernente un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) o uno studio sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione (PASS), o ancora le conclusioni della valutazione effettuata dall'autorità competente a norma degli articoli 45 o 46 del regolamento (CE) n. 1901/2006	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Attuazione della o delle modifiche di testo approvate dall'autorità competente	1	1, 2	IA _{IV}
b) Attuazione di una o più modifiche che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve suffragare con nuove informazioni complementari		2	II

Condizioni
1. La variazione rende effettiva la formulazione richiesta dall'autorità competente e non necessita della presentazione di informazioni aggiuntive e/o di un'ulteriore valutazione.
Documenti da fornire
1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: riferimento all'accordo/valutazione dell'autorità competente.
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.

ARTICOLO 5 (Regolamento 1234/2008 e s.m.i.)

Article 5

Recommendation on unforeseen variations

1. Prior to the submission of a variation whose classification is not provided for in this Regulation, a holder may request a recommendation on the classification of the variation as follows:



**RECOMMENDATION OF THE COORDINATION GROUP FOR MUTUAL
RECOGNITION AND DECENTRALISED PROCEDURES - HUMAN
(CMDh)
ON THE CLASSIFICATION OF AN UNFORESEEN VARIATION
TO THE TERMS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

ARTICOLO 5 (Regolamento 1234/2008 e s.m.i.)

CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008				
Section of the Classification Guideline	Date issued	Summary of the proposed change	Proposed classification	Proposed conditions, where relevant
A. ADMINISTRATIVE CHANGES				
A.z	04/04/2016	Change in the nomenclature of the container material for immediate packaging of the finished product.	IA	The material of the container closure system must remain the same.
B. QUALITY CHANGES				
B.I. ACTIVE SUBSTANCE				
B.I.a) Manufacture				
B.I.a.z	26/05/2015	Re-arrangement and amendment of equipment in the plasma pooling line of the active substance which has already been included in the approved dossier.	IA	<ol style="list-style-type: none"> 1) No changes to the manufacturing process are applied 2) New equipment is identical in construction and already listed in 3.2.A.1 3) Re-arranged pooling operations take place in an area already approved for this step (no new manufacturing site) 4) Demonstration of GMP approval of the changes, which should be available at the time of implementation
B.I.a.2.z	17/12/2012	Deletion of one manufacturing process of the drug substance manufacturing processes	IA	<ol style="list-style-type: none"> 1. There should at least remain one manufacturing process, as previously authorised. 2. The deletion should not be due to critical deficiencies concerning manufacturing
B.I.a.4.z	09/04/2013	Minor change of an analytical procedure for an in-process control	IA	See corresponding change for the active substance: B.I.b.2.a

ARTICOLO 5 (Regolamento 1234/2008 e s.m.i.)

B.III.2.z) CEP/TSE/MONOGRAPHS				
B.III.2.z.	23/05/2011	To reflect compliance with the Ph.Eur. and remove reference to the internal test method and test method number for active substances, excipients, active substance starting materials and immediate packaging materials (<i>Updated on 23/11/2015</i>)	IA	
B.III.2.z.	13/09/2022	Change from "novel excipient" (3.2.P.4.6) to EU Pharmacopoeial excipient (3.2.P.4.1)	IA	<ol style="list-style-type: none"> 1. The specification of the excipient fully complies with the Ph. Eur. Monograph and all the tests in the specification correspond to the pharmacopoeial standard 2. Additional specifications to the pharmacopoeia for product specific properties are unchanged (e.g. particle size profiles, polymorphic form or, e.g. bioassays, aggregates) 3. The excipient must remain the same 4. Additional validation of a new or changed pharmacopoeial method is not required 5. The excipient was already considered not novel for the use in relation to the specific route of administration.

ARTICOLO 5 (Regolamento 1234/2008 e s.m.i.)

C.I.3.z	29/07/2013	Change(s) in the Summary of product Characteristics, Labelling or Package Leaflet intended to implement the outcome of a procedure concerning PSUR or PASS, or the outcome of the assessment done by the competent authority under Articles 45 or 46 of Regulation 1901/2006: Implementation of wording agreed by the competent authority that require additional minor assessment, e.g. translations are not yet agreed upon.	IB
C.I.z	01/07/2013	Change(s) in the Summary of product Characteristics, Labelling or Package Leaflet intended to implement the outcome of a PRAC signal recommendation: implementation of change(s) which require to be further substantiated by new additional data to be submitted by the MAH	II

ARTICOLO 5 (Regolamento 1234/2008 e s.m.i.)

C.I.z	22/03/2010	Submission of results of assessments carried out on target patient groups in order to comply with Article 59(3) of Directive 2001/83/EC and any resulting change to the Package Leaflet.	IB*
C.I.z	26/07/2010	Clarification of the temperature of use in section 4.2 of the SmPC and section 3 of the PL to ensure the correct handling of the medicinal product	IB
C.I.z	07/06/2013	Inclusion of the statements of ADR reporting. Note: This variation covers the situation where the inclusion of ADR reporting is not done as part of another regulatory procedure (e.g. renewal or variation procedure affecting the product information).	IA _{IN}
C.I.z	01/07/2013	Change(s) in the Summary of product Characteristics, Labelling or Package Leaflet intended to implement the outcome of a PRAC signal recommendation: implementation of wording agreed by the competent authority that do not require any further	IA _{IN}
C.I.z	01/07/2013	Change(s) in the Summary of product Characteristics, Labelling or Package Leaflet intended to implement the outcome of a PRAC signal recommendation: implementation of wording agreed by the competent authority that require additional minor assessment, e.g. translations are not yet agreed upon	IB

Come vengono attualmente presentate le variazioni?

Le domande di variazione, richieste all'Ufficio PPA dovranno essere presentate sul portale variazioni di AIFA (<https://servizionline.aifa.gov.it>) strutturate **in formato eCTD**.

Deve essere obbligatorio utilizzato **il Common European Submission Portal (CESP)** per la trasmissione di qualunque tipo di documentazione riguardante le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate.

Nelle more di una piena integrazione dei sistemi AIFA con il portale CESP, tutta la documentazione dovrà essere trasmessa contestualmente anche attraverso il portale variazioni.

(Comunicato AIFA del 7/04/2022)

14. Come devono essere presentate le domande di variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio incluse tutte le successive integrazioni? *(aggiornata)*

Le domande di variazioni dovranno essere presentate sul portale Variazioni di AIFA (<https://servizionline.aifa.gov.it>) strutturate in formato eCTD, senza il contestuale deposito cartaceo della documentazione originale. Con riferimento alle sole domande di procedura nazionale o di mutuo riconoscimento/decentrata con IT RMS, dove è prevista la presenza di documentazione originale, dovrà essere allegata la dichiarazione sostitutiva prevista dal comunicato disponibile sul sito AIFA al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/aggiornamento-modalita-presentazione-documentazione-domanda-variazione-o-rinnovo-aic>.

Per tutte le procedure la *cover letter* delle variazioni di tipo II deve possedere la marca da bollo. Per l'assolvimento dell'imposta di bollo si rimanda a quanto previsto nel comunicato pubblicato sul sito AIFA in data 26/03/2020 e agli ulteriori aggiornamenti sul sito dell'Agenzia disponibili ai seguenti link:

- <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/istanze-presentate-all-agenzia-italiana-del-farmaco-per-via-telematica-modalita-di-assolvimento-dell-imposta-di-bollo>;
- <https://www.aifa.gov.it/en/-/modalita-di-assolvimento-dell-imposta-di-bollo-di-cui-al-d-p-r-n-642-72-da-parte-di-soggetti-esteri>.

In merito all'utilizzo del *Common European Submission Portal* (CESP) e alle disposizioni vigenti per le submission delle varie tipologie di istanze che vengono presentate all'Ufficio Procedure Post Autorizzative si rappresenta che, pur essendo tale utilizzo obbligatorio a partire dal 01/07/2019 per tutte le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate, AIFA richiede, sia per le procedure nazionali sia per quelle di mutuo riconoscimento e decentrate, che le domande di variazione e successive integrazioni siano sempre trasmesse anche tramite il Portale Variazioni. Si fa riferimento a quanto indicato sul *website* del CESP, nella sezione "Contacts" (<https://cespportal.hma.eu/Public/Contacts>) e al comunicato AIFA del 27.6.2019 disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/utilizzo-obbligatorio-del-portale-cesp-per-la-trasmissione-di-documentazione-riguardante-procedure-di-mutuo-riconoscimento-e-decentrate>.

ASSEGNAZIONE CODICE PRATICA

Codice univoco che identifica la singola istanza, viene assegnato automaticamente dal sistema quando viene presentata la variazione

Fotografia dell'attuale Format del codice pratica

VARIAZIONI NAZIONALI

N1X/ANNO/numerazione
progressiva
N=NAZIONALE
1= TIPO 1
X= A o B a seconda della
tipologia
Es. N1A/2023/1
N1B/2022/3451

VARIAZIONI MR/DC

C1X/ANNO/numerazione
progressiva
C=MR/DC
1= TIPO 1
X= A o B a seconda della
tipologia
Es. C1A/2023/1
C1B/2022/3451

CODICE PROCEDURA EUROPEO

Lo schema è il seguente:

CC/D/xxxx/00V/QQ/sss/G(opzionale)

Where:

CC = codice a due lettere del RMS (es IT)

D = Dominio (H)

xxxx = contatore medicinale

00V= dosaggio associato a forma farmaceutica es.001,002,003

QQ = tipologia (e.g. IA, IB,II)

Sss = sequenziale variazione

Se è un grouping G

Esempio: NL/H/0236/001/IB/027/G

CODICE PROCEDURA EUROPEO

Per il WS o il grouping di più medicinali lo schema è il seguente:

CC/D/xxxx/QQQQ/sss

Dove:

codice a due lettere del RMS (es IT)

D = Dominio (H)

xxxx = contatore medicinale

QQQQ = identificatore (e.g. WS)

Sss = sequenziale variazione

Esempio: AT/H/xxxx/WS/007

APPLICATION FORM

Tutte le informazioni inerenti il medicinale e la variazione sono presenti in Application Form.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-practical-guidance-application-form-centralised-type-ia-ib-variations_en.pdf

Inoltre troviamo:

- Contact point Aziendale
- Tipologia variazione
- Present/proposed (a seconda dei casi)
- Se e su quali stampati impatta
- CMS ai quali viene presentata per MR/DC

Public Health

[Home](#) > [Medicinal products](#) > [Eudralex](#) > [EudraLex - Volume 2](#)

EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use

PAGE CONTENTS

[Volume 2A - Procedures for marketing authorisation](#)

[Volume 2B - Presentation and content of the dossier](#)

[Volume 2C - Regulatory Guidelines](#)

Volume 2 of the publications "The rules governing medicinal products in the European Union" contains a list of regulatory guidelines related to procedural and regulatory requirements such as renewal procedures, dossier requirements for Type IA/IB variation notifications, summary of product characteristics (SmPC), package information and classification for the supply, readability of the label and package leaflet requirements.

The Notice to Applicants below has been prepared by the European Commission, in consultation with the competent authorities of the Member States and the European Medicines Agency (EMA) . This Notice has no legal force and does not necessarily represent the final views of the Commission. In case of doubt, therefore, reference should be made to the appropriate Union Directives and

PAGE CONTENTS

[Volume 2A - Procedures for marketing authorisation](#)

Volume 2B - Presentation and content of the dossier

[Volume 2C - Regulatory Guideline](#)

[Latest updates](#)

[Documents](#)

Volume 2B - Presentation and content of the dossier

[Notice to Applicants, Volume 2B](#) (EN ***) Incorporating the Common Technical Document (CTD) (May 2008).

Electronic Application Forms

The use of the electronic Application Forms (eAF) is mandatory for all procedures from 1 January 2016. The eAFs must be used for all applications: authorisations, variations and renewals.

- [eSubmission : EU Electronic Application Forms](#) (Module 1.2 application, variation and renewal forms)
- [Questions and Answers](#) (EN ***) (February 2008)
- **User guide for the electronic application form**
 - The User guide for the electronic application form is available on both [CMDh website](#) [↗](#) and [eSubmission website](#).
To be noted that this guide is not a NTA document anymore and hyperlinks are available on this page for information. Regular update of this common document (for centralised and decentralised applications) will be available directly on these websites.
- **Electronic Common Technical Document (eCTD)**
 - [EU Module 1 Specification](#)
- **Change Control Process for European eCTD Standards**
 - [Change Control Process for European eSubmission Standards](#)
 - [Electronic Submission Change Request Q&A Form](#)

Content and requirements of application forms

From 1 January 2016 the paper (Word) application forms are not to be used for submissions

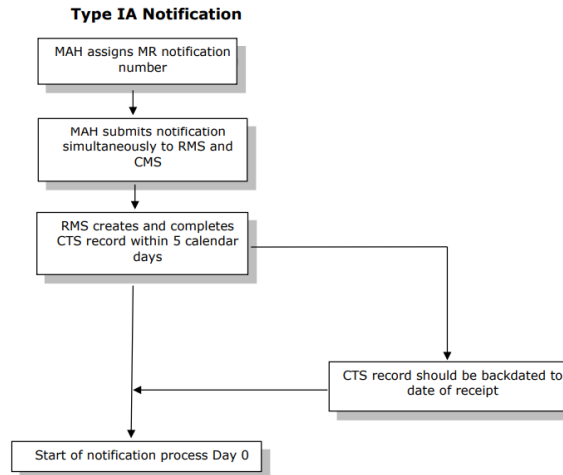
VARIAZIONI PROCEDURE MR/DC

- Le variazioni di MR/DC sono presentate per medicinali autorizzati con procedura di Mutuo Riconoscimento o Decentrata.
- Il RMS (Reference Member State) è lo Stato Membro dell'Unione Europea che agisce come 'Stato Membro di Riferimento'.
- I CMS (Concerned Member State) sono i Paesi dell'Unione Europea in cui viene contestualmente richiesta la variazione.
- Il RMS valuta la documentazione e predispone il rapporto di valutazione scientifica (ove previsto); i CMS forniscono commenti (se previsti) al fine di raggiungere un accordo sull'accettabilità della variazione in tutti gli stati coinvolti nella richiesta.
- Il richiedente della variazione presenterà contemporaneamente la documentazione richiesta per la stessa a RMS e CMS.

VARIAZIONI TIPO IA: notification

ANNEX I

Flowchart for automatic validation: Starting the notification or variation procedure.

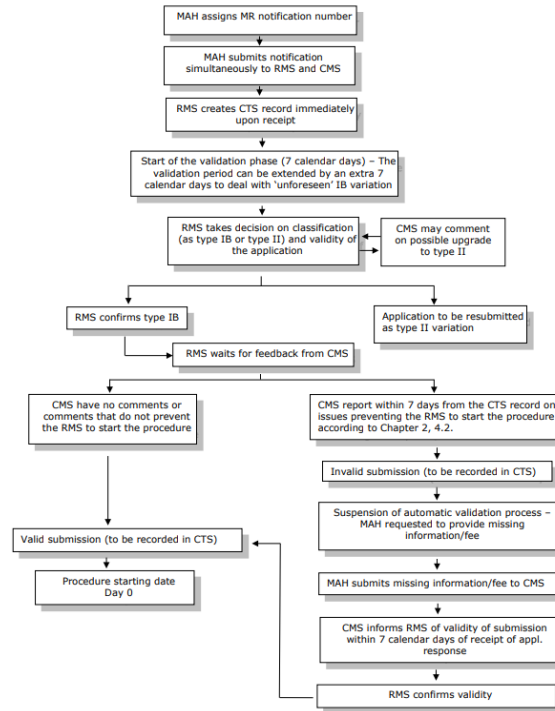


VARIAZIONI TIPO IA: notification

ANNEX II

Submission phase	To the RMS and CMS the MAH submits the application accompanied by supporting documentation as appropriate.
Day 0	The RMS starts the procedure and completes the CTS record. The CMS are only informed via CTS, there will be no additional mail.
Until Day 30	The RMS checks if the notification can be accepted. The CMS only checks if the notification has been received and if the fee has been paid as appropriate.
Day 30	<p>The RMS will inform the MAH on behalf of the CMSs of the outcome of the variation notification. CMS are informed accordingly via the updated CTS record. Where the product information is affected, the clean documents have to be uploaded to CTS for transfer to the MRI index.</p> <p>In case conditions to the marketing authorisation are affected by the outcome of the variation, the RMS will communicate the outcome via email to the CMSs and explicitly indicate in the email that the respective condition has now been fulfilled and can be deleted from the MA or, in case of a new condition to the marketing authorisation, needs to be included in the MA.</p>
Within 6 months after acceptance	Competent authorities should implement the decision nationally within six months.

VARIAZIONI TIPO IB: notification



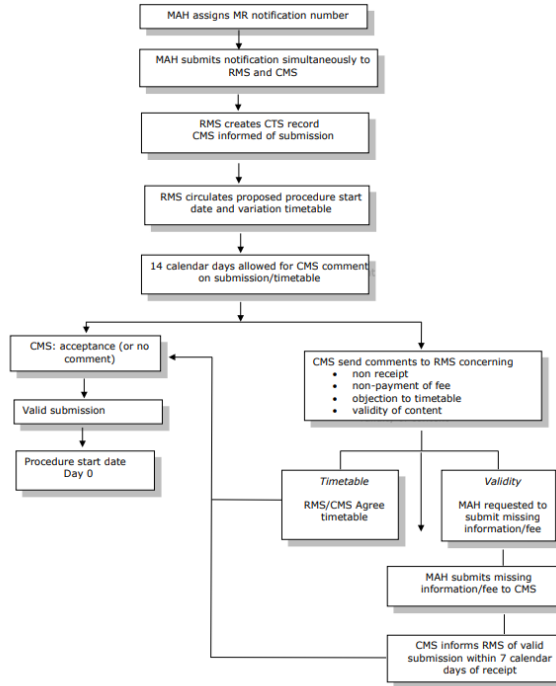
VARIAZIONI TIPO IB: Evaluation Process

Annex II

Submission	<ul style="list-style-type: none"> MAH submits variation to the RMS and CMS. The RMS creates a CTS record.
Day 0	The RMS starts the procedure after validation, completes the CTS record and sends an e-mail informing the MAH of the procedure start date. The CMS are only informed via CTS, there will be no additional mail.
Until Day 20	The RMS notifies the CMS on RMS position in cases of changes to the product information acc. to the C-section categories.
Until Day 27	CMS notify RMS of their comments in case of changes to the product information acc. to the C-section categories, product name and pack size.
Day 30	<ul style="list-style-type: none"> If the variation cannot be accepted by the RMS, taking into account the CMS comments the RMS circulates the 'Notification with Grounds' to the CMS and MAH and the clock stops. If the variation can be accepted by the RMS, taking into account the CMS comments, the RMS circulates an acceptance notification to the MAH and informs the CMS by updating CTS and the procedure ends. Where applicable, the MAH provided the RMS during the procedure highlighted and clean versions of the SmPC, labelling and/or package leaflet in electronic format, The RMS checks the highlighted (changed) text, and circulates these documents together with a statement that it has endorsed the changes made, to the MAH and CMS. All changes in the text, in comparison with the previously approved version of product information, should be marked with track-changes in the highlighted versions circulated at the end of procedure. Where the product information is affected, the clean documents have to be uploaded to CTS for transfer to the MRI index. In case conditions to the marketing are affected by the outcome of the variation, the RMS will communicate the outcome via email to the CMSs and explicitly indicates in the email that the respective condition has now been fulfilled and can be deleted from the MA or, in case of a new condition to the marketing authorisation, needs to be included in the MA.
Clock stop	Within 30 days of receipt of the 'Notification with Grounds', the MAH submits an amended notification to the RMS and CMS. Where applicable, national translations updated in accordance with requests for amendment raised in the 'Notification with Grounds', have to be submitted in the amended notification.
New Day 0	The RMS restarts the clock, updates CTS and sends an email informing the MAH that the procedure has restarted. The CMS are only informed via CTS, there will be no additional mail.
Until New Day 20	The RMS notifies the CMS on RMS position in case of changes to the product information acc. to the C-section categories.
Until New Day 27	CMS notify RMS of their comments in case of changes to the product information acc. to the C-section categories, product name and pack size.
New Day 30	<ul style="list-style-type: none"> If the variation can be accepted by the RMS, taking into account the CMS comments the RMS circulates an acceptance notification to the MAH and informs the CMS by updating CTS and the procedure ends.

Chapter 4 - CMDh Best Practice Guide for the processing of Type IB minor variations (notifications) in the Mutual Recognition Procedure

VARIAZIONI TIPO II: variation



VARIAZIONI TIPO II: procedures

Recommended reduced (30-day) procedure for type II variations

Day 0	Start of the procedure, RMS notifies the timetable to the CMS's by CTS and to the MAH by email
Day 15	RMS circulates the PVAR to the CMS's and to the MAH
Day 20	CMS's send the possible comments on the PVAR to the RMS
Day 21	RMS sends the request for supplementary information to the MAH and the CMS's, clock stop
Clock off period	Should not be longer than 10 + 10 days (10 days for the MAH to provide the responses and 10 days for the RMS to prepare the FVAR)
Day 22	RMS circulates the FVAR to the CMS's and to the MAH
Day 25	CMS's send the possible comments on the FVAR to the RMS
Day 30	Where applicable, the MAH provides the RMS highlighted and clean versions of the SmPC, labelling and/or package leaflet in electronic format, The RMS checks the highlighted (changed) text, and circulates these documents together with a statement that it has endorsed the changes made, to the MAH and CMS. All changes in the text, in comparison with the previously approved version of product information, should be marked with track-changes in the highlighted versions circulated at the end of procedure. The clean documents have to be uploaded to CTS for transfer to the MRI index. In case condition(s) to the marketing authorisation are affected by the outcome of the variation, the RMS will explicitly indicate in the email that the respective condition(s) has(have) now been fulfilled and can be deleted from the MA or, in case of a new condition to the marketing authorisation, needs to be included in the MA. Please see Sample texts in Annex I.

VARIAZIONI TIPO II: procedures

60-day procedure for type II variations

Day 0	Start of the procedure, RMS notifies the timetable to the CMS's by CTS and to the MAH by email
Day 40	RMS circulates the PVAR to the CMS's and to the MAH
Day 55	CMS's send the possible comments on the PVAR to the RMS
Day 59	RMS sends the request for supplementary information to the MAH and the CMS's, clock stop
Clock off period	Should not be longer than 60 + 60 days (60 days for the MAH to provide the responses and 60 days for the RMS to prepare the FVAR)
Day 60	RMS circulates the FVAR to the CMS's and to the MAH
Day 75	The possible break-out meeting
Day 80	CMS's send the possible comments on the FVAR to the RMS
Day 90	Where applicable, the MAH provides the RMS highlighted and clean versions of the SmPC, labelling and/or package leaflet in electronic format, The RMS checks the highlighted (changed) text, and circulates these documents together with a statement that it has endorsed the changes made, to the MAH and CMS. All changes in the text, in comparison with the previously approved version of product information, should be marked with track-changes in the highlighted versions circulated at the end of procedure. The clean documents have to be uploaded to CTS for transfer to the MRI index. In case condition(s) to the marketing authorisation are affected by the outcome of the variation, the RMS will explicitly indicate in the email that the respective condition(s) has(have) now been fulfilled and can be deleted from the MA or, in case of a new condition to the marketing authorisation, needs to be included in the MA. Please see Sample texts in Annex I.

VARIAZIONI TIPO II: procedures

90-day procedure for type II variations

Day 0	Start of the procedure, RMS notifies the timetable to the CMS's by CTS and to the MAH by email
Day 70	RMS circulates the PVAR to the CMS's and to the MAH
Day 85	CMS's send the possible comments on the PVAR to the RMS
Day 89	RMS sends the request for supplementary information to the MAH and the CMS's, clock stop
Clock off period	Should not be longer than 90 + 60 days (90 days for the MAH to provide the responses and 60 days for the RMS to prepare the FVAR)
Day 90	Re-start of the procedure. RMS circulates the FVAR to the CMSs and to the MAH
Day 105	The possible break-out meeting
Day 110	CMS's send the possible comments on the FVAR to the RMS
Day 120	Where applicable, the MAH provides the RMS highlighted and clean versions of the SmPC, labelling and/or package leaflet in electronic format, The RMS checks the highlighted (changed) text, and circulates these documents together with a statement that it has endorsed the changes made, to the MAH and CMS. All changes in the text, in comparison with the previously approved version of product information, should be marked with track-changes in the highlighted versions circulated at the end of procedure. The clean documents have to be uploaded to CTS for transfer to the MRI index. In case condition(s) to the marketing authorisation are affected by the outcome of the variation, the RMS will explicitly indicate in the email that the respective condition(s) has(have) now been fulfilled and can be deleted from the MA or, in case of a new condition to the marketing authorisation, needs to be included in the MA. Please see Sample texts in Annex I.

VARIAZIONI TIPO IA 'Super-grouping': submission

Flowchart for submission of Type IA-"Super-groups"

Pre-Submission phase - Day 14	The applicant contacts the chosen reference authority by submitting the letter of intent and informs him about the planned grouped application including the proposed variations and the concerned MRP procedure numbers or nationally approved MA numbers.
Pre-Submission phase - Day 7	The reference authority issues the variation procedure number and sends an email to the applicant
Submission phase	To the RMS and CMS the MAH submits the application accompanied by supporting documentation as appropriate.
Day 0	The RMS starts the procedure and completes the CTS record. The CMS are only informed via CTS, there will be no additional email.
Until Day 30	The RMS checks if the notification can be accepted. The CMS only checks if the notification has been received, if the fee has been paid as appropriate and his own national translations are correct.
Day 30	The RMS will inform the MAH on behalf of the CMSs of the outcome of the variation notification. CMS are informed accordingly via the updated CTS record. The CMS will only be informed about the outcome via email (member states to the MRVE-mailbox) where the product information is affected. In these cases the clean documents have to be uploaded to CTS for transfer to the MRI index.
Within 6 months after acceptance	Competent authorities should implement the decision nationally within six months.

VARIAZIONI CON/SENZA MODIFICA AIC



Allegato 1 della Nota esplicativa Determinazione del Direttore Generale del 7 dicembre 2016, DG/1496/2016 aggiornato il 7 marzo 2022, relativa all'applicazione degli artt. 23 e 24 del Regolamento (CE) n. 1234/2008 e s.m.i.

Determinazione del Direttore Generale 7 dicembre 2016 relativa all'applicazione degli artt. 23 e 24 e s.m.i. del Regolamento (CE) n.1234/2008 e s.m.i.

Si applica:



alle procedure di **variazione di Mutuo Riconoscimento (MR) e Decentrata (DC)**, nelle quali l'Italia agisce da Stato Membro di Riferimento (RMS) o da Stato Membro Coinvolto (CMS);

Aggiornato dalla **Determina del Direttore tecnico-scientifico n.95/2024 del 24/05/2024** estesa alle procedure di variazioni Nazionali.

New

Ad esclusione dei seguenti casi:

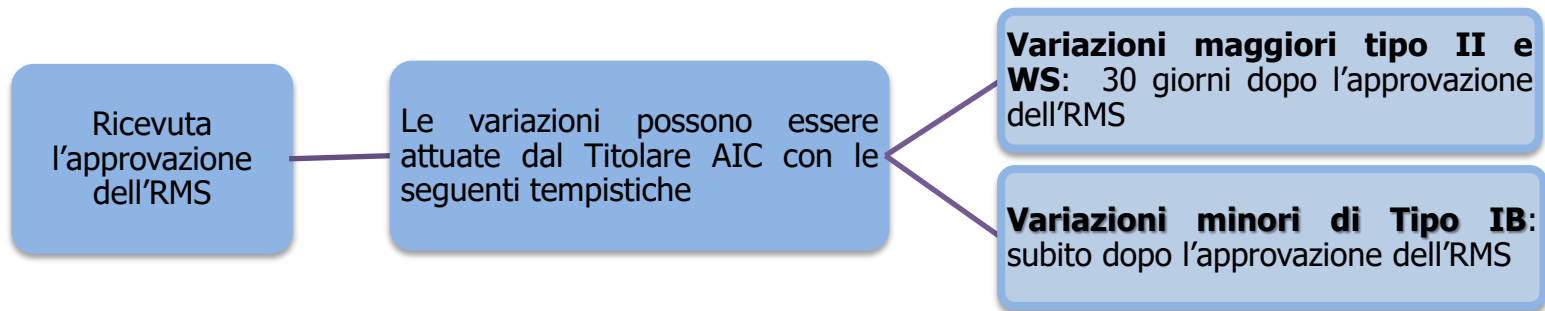


- variazioni per le quali è previsto **l'iter negoziale afferente al settore HTA**;
- variazioni di cui **all'art.1, comma 2** della Determina n.821 del 24 Maggio 2018 "Criteri per l'applicazione delle disposizioni relative allo smaltimento scorte dei medicinali ai sensi dell'articolo 1, comma 164, della legge 4 agosto 2017, n.124", ovvero nei casi in cui è prevista la consegna da parte del farmacista agli utenti del foglio illustrativo aggiornato, **ad esclusione delle tipologie di variazioni tipo I rientranti nell'applicazione della determina relativa alla procedura del "silenzio/assenso"**, Determina 25/08/2011 così come modificata dalla Determina DG/512/2019, a cui invece la Determina DG/1496/2016 è applicabile.

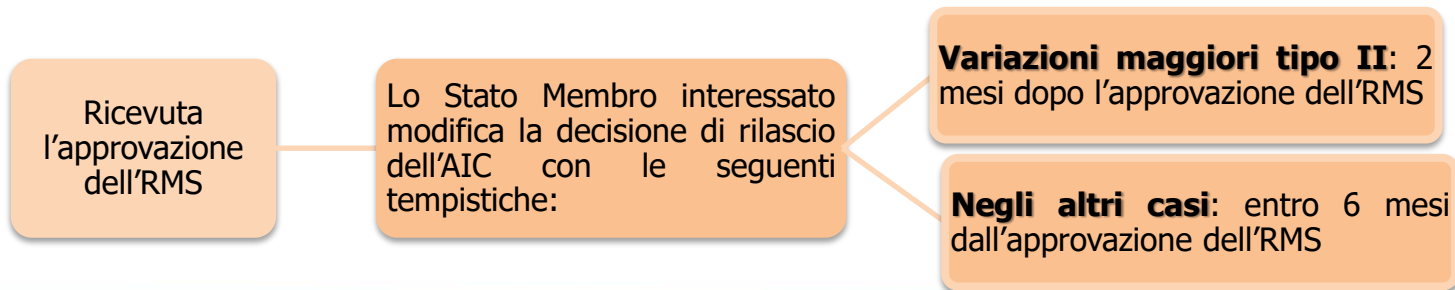


ART.23 E ART.24 DEL REGOLAMENTO (CE) 1234/2008 e s.m.i.

→ **Articolo 24** del Regolamento 1234/2008/CE (Attuazione delle variazioni)



→ **Articolo 23** del Regolamento 1234/2008/CE (Modifiche alla decisione relativa al rilascio dell'AIC)



ART.23 E ART.24 DEL REGOLAMENTO (CE) 1234/2008 e s.m.i.

VARIAZIONI TIPO II MR/DC	
CON MODIFICA DECISIONE AIC Art.1	SENZA IMPATTO AIC Art.2
Comunicazione del Titolare AIC (entro 30 giorni dall'approvazione dell'RMS) con informazioni indicate nel format allegato al presente Comunicato AIFA	Comunicazione del Titolare AIC (entro 30 giorni dall'approvazione dell'RMS) con informazioni indicate nel format allegato al presente Comunicato AIFA
Provvedimento AIFA (entro 2 mesi) e pubblicazione in G.U.	Nessun provvedimento AIFA né pubblicazione G.U.

Procedura applicabile esclusivamente a variazioni valide dal punto di vista amministrativo/regolatorio

ART.23 E ART.24 DEL REGOLAMENTO (CE) 1234/2008 e s.m.i.

VARIAZIONI TIPO I MR/DC	
CON MODIFICA DECISIONE AIC	
<p style="text-align: center;"><u>NON</u> Rientranti nella procedura del «Silenzio/Assenso» Art.3</p>	<p style="text-align: center;">Rientranti nella procedura del «Silenzio/Assenso» Art.4</p>
<p>Comunicazione del Titolare AIC (entro 30 giorni dall'approvazione dell'RMS) con informazioni indicate nel format allegato al presente Comunicato AIFA</p>	
<p>Provvedimento AIFA (entro 6 mesi) e pubblicazione in G.U. da parte del Titolare AIC</p>	<p>Pubblicazione in G.U. da parte del Titolare AIC entro 45 giorni (nessun provvedimento AIFA)</p>

Procedura applicabile esclusivamente a variazioni valide dal punto di vista amministrativo/regolatorio

ART.23 E ART.24 DEL REGOLAMENTO (CE) 1234/2008 e s.m.i.

VARIAZIONI TIPO I MR/DC	
SENZA IMPATTO AIC	
Rientranti nella procedura del «Silenzio/Assenso» Art.5	-----
Comunicazione del Titolare AIC (entro 30 giorni dall'approvazione dell' RMS) con informazioni indicate nel format allegato al presente Comunicato AIFA	-----
Nessun provvedimento AIFA e nessuna pubblicazione G.U. da parte del Titolare AIC	-----

Procedura applicabile esclusivamente a variazioni valide dal punto di vista amministrativo/regolatorio

DETERMINA DEL SILENZIO ASSENSO

Determinazione AIFA n. 204 del 25 agosto 2011 recante "Attuazione del comma 1-bis dell'art. 35 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, in materia di commercializzazione dei farmaci"

Determinazione AIFA n. DG/512/2019 del 12 marzo 2019

Determinazione AIFA DG N. 880/2021 del 19/07/2021

Determina del Direttore tecnico-scientifico n.95/2024 del 24/05/2024

NOTA ESPLICATIVA PER L'APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO"

(DETERMINA DEL DIRETTORE TECNICO-SCIENTIFICO N. 95/2024 DEL 24/05/2024)



SI APPLICA:

- applicazione della procedura del "silenzio/assenso" alle variazioni di tipo I, per medicinali autorizzati con procedura nazionale e di mutuo riconoscimento/decentrata, in linea con le disposizioni adottate da AIFA nella Determina del Direttore tecnico-scientifico n. 95/2024 del 24/05/2024.
- ai **raggruppamenti di variazioni (grouping)** o alle **procedure di condivisione del lavoro (worksharing)**, già concluse positivamente a livello europeo, ove pertanto lo Stato membro di riferimento (RMS) abbia approvato i testi "common".



NON SI APPLICA:

- ai **medicinali omeopatici**;
- alle **variazioni di tipo II**, sia se presentate come variazioni singole che all'interno di un «grouping» o in un «worksharing» ;
- alle variazioni di tipo I inserite in un «grouping» o in un «worksharing» qualora la variazione di **livello più alto sia un tipo II**;
- alle variazioni nelle quali si configuri **un'aggiunta di confezione**;
- alle variazioni nelle quali si configuri **una estensione delle indicazioni terapeutiche**, anche ove richiesta dall'autorità competente, ad eccezione dei casi in cui la variazione riguardi medicinali non rimborsati dal Servizio sanitario nazionale o non comporti la necessità di rinegoziazione per la rimborsabilità e il prezzo.

NOTA ESPLICATIVA PER L'APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO"

(DETERMINA DEL DIRETTORE TECNICO-SCIENTIFICO N. 95/2024 DEL 24/05/2024)



SI APPLICA:

Medicinali autorizzati con procedura di mutuo riconoscimento /decentrata dove l'Italia svolge il ruolo di Stato Membro coinvolto (IT – CMS) o di Stato Membro di riferimento (IT-RMS):

- tutte le tipologie di variazioni classificate nel **gruppo A** (modifiche amministrative);
- tutte le tipologie di variazioni classificate nel **gruppo B** (modifiche di qualità) ad eccezione di quelle nelle quali si configuri un'aggiunta di confezione
- tipologie di variazioni classificate nel **gruppo C** (modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza) quali: o tutte le variazioni che comportano la modifica del testo degli stampati, concernenti la sicurezza e l'efficacia anche sotto forma di raggruppamento di variazioni (grouping) o di procedura di condivisione del lavoro (worksharing), già concluse positivamente a livello europeo, ove pertanto lo Stato membro di riferimento (RMS) abbia approvato i testi "common". Si applica anche ai worksharing misti o che includono medicinali autorizzati esclusivamente con procedura nazionale;
- le variazioni per la modifica del regime di fornitura (**C.I.5.z**) nei casi in cui la modifica sia su richiesta di AIFA e nella richiesta stessa sia espressamente indicata l'applicabilità del silenzio/assenso e non sia necessario stabilire un termine per lo smaltimento delle scorte;
- le variazioni **C.I.z** relative a medicinali generici/ibridi/biosimilari, per l'eliminazione delle informazioni coperte da brevetto o per la loro reintroduzione a seguito di scadenza brevettuale laddove la fase di negoziazione per la rimborsabilità e il prezzo risulti precedentemente effettuata;

NOTA ESPLICATIVA PER L'APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO"

(DETERMINA DEL DIRETTORE TECNICO-SCIENTIFICO N. 95/2024 DEL 24/05/2024)



SI APPLICA:

- variazioni nelle quali si configuri **un'estensione delle indicazioni terapeutiche** o un ampliamento della popolazione d'uso, relative a medicinali le cui indicazioni terapeutiche già autorizzate **non** siano **rimborsate dal SSN**;
- le variazioni **C.I.7** per l'eliminazione di una forma farmaceutica e/o un dosaggio;
- le variazioni **C.I.6.b** per l'eliminazione di una indicazione terapeutica;
- le variazioni **C.I.8.a** per inserire/modificare la sintesi del sistema di farmacovigilanza;
- le variazioni **C.I.9** per modificare il sistema di Farmacovigilanza esistente;
- le variazioni **C.I.10** per modificare la frequenza e/o la data di presentazione degli PSUR;
- le variazioni **C.I.11.a** per l'attuazione delle modifiche di testo approvate dall'autorità competente;
- le variazioni **C.I.11.z** per l'aggiornamento del piano di gestione del rischio qualora le modifiche al piano di gestione del rischio non abbiano un impatto significativo sulla sicurezza tale da configurarsi come variazione di Tipo II;
- le variazioni **C.I.12** per inserimento o eliminazione del simbolo nero e delle note esplicative previsto per i medicinali soggetti a monitoraggio aggiuntivo;

NOTA ESPLICATIVA PER L'APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO"

(DETERMINA DEL DIRETTORE TECNICO-SCIENTIFICO N. 95/2024 DEL 24/05/2024)



SI APPLICA:

Medicinali autorizzati con procedura nazionale

- tutte le tipologie di variazioni classificate nel **gruppo A** (modifiche amministrative);
- tutte le tipologie di variazioni classificate **nel gruppo B** (modifiche di qualità) ad eccezione di quelle nelle quali si configuri un'aggiunta di confezione (per il dettaglio delle tipologie coinvolte vedere di seguito al paragrafo "Non si applica");
- tipologie di variazioni classificate nel **gruppo C** (modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza) quali:
 - le variazioni **C.I.1.a** e **C.I.1.b** per l'implementazione di un referral, laddove sia presente un testo in lingua italiana allegato alla decisione del referral e l'inserimento delle informazioni richieste dal referral non comporti modifiche al testo già autorizzato che necessitino di una ulteriore valutazione da parte di AIFA e, nel caso sia contemplata una estensione di indicazione terapeutica o un ampliamento della popolazione d'uso, il medicinale non sia rimborsato in SSN;
 - le variazioni **C.I.3.a** per l'implementazione di una raccomandazione a seguito della conclusione di uno PSUSA, di uno studio PASS o della valutazione effettuata dall'autorità competente a norma degli articoli 45 e 46 del Regolamento (CE) n°1901/2006, laddove sia presente un testo in lingua italiana pubblicato e l'inserimento delle informazioni relative alla raccomandazione non comporti modifiche al testo già autorizzato che necessitino di una ulteriore valutazione da parte di AIFA e, nel caso sia contemplata una estensione di indicazione terapeutica o un ampliamento della popolazione d'uso, il medicinale non sia rimborsato in SSN;

NOTA ESPLICATIVA PER L'APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO"

(DETERMINA DEL DIRETTORE TECNICO-SCIENTIFICO N. 95/2024 DEL 24/05/2024)



SI APPLICA:

Medicinali autorizzati con procedura nazionale

- tipologie di variazioni classificate nel gruppo C (modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza) quali:
 - le variazioni **C.I.z**:
 - per l'implementazione di una raccomandazione del PRAC, laddove sia presente un testo in lingua italiana pubblicato e l'inserimento delle informazioni relative alla raccomandazione non comporti modifiche al testo già autorizzato che necessitino di una ulteriore valutazione da parte di AIFA;
 - richiesta da AIFA, ove sia indicato il testo in lingua italiana da includere nell'RCP, FI e/o etichette e l'inserimento delle informazioni relative alla raccomandazione non comporti modifiche al testo già autorizzato che necessitino di una ulteriore valutazione da parte di AIFA;
 - per adeguamento all'ultima versione del QRD template qualora il testo sia stato già autorizzato nel formato QRD e non sia un primo adeguamento con introduzione del test di leggibilità;
 - per modifiche dei testi in accordo alla linea guida sugli eccipienti nei casi in cui l'avvertenza da inserire sia univoca e non sia necessaria una ulteriore valutazione per stabilire, in base ai valori soglia, l'avvertenza più appropriata da introdurre negli stampati;
 - le variazioni per la modifica del regime di fornitura (**C.I.5.z**) nei casi in cui la modifica sia su richiesta di AIFA e nella richiesta stessa sia espressamente indicata l'applicabilità del silenzio/assenso e non sia necessario stabilire un termine per lo smaltimento delle scorte;

NOTA ESPLICATIVA PER L'APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO"

(DETERMINA DEL DIRETTORE TECNICO-SCIENTIFICO N. 95/2024 DEL 24/05/2024)



SI APPLICA:

Medicinali autorizzati con procedura nazionale

- tipologie di variazioni classificate nel gruppo C (modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza) quali:
 - le variazioni **C.I.z** relative a medicinali generici,/ibridi /biosimilari per l'eliminazione delle informazioni coperte da brevetto o per la loro reintroduzione a seguito di scadenza brevettuale laddove la fase di negoziazione per la rimborsabilità e il prezzo risulti precedentemente effettuata;
 - le variazioni **C.I.7** per l'eliminazione di una forma farmaceutica e/o un dosaggio;
 - le variazioni **C.I.6.b** per l'eliminazione di una indicazione terapeutica;
 - le variazioni **C.I.8.a** per inserire/modificare la sintesi del sistema di farmacovigilanza;
 - le variazioni **C.I.9** per modificare il sistema di Farmacovigilanza esistente;
 - le variazioni **C.I.10** per modificare la frequenza e/o la data di presentazione degli PSUR;
 - le variazioni **C.I.11.a** per l'attuazione delle modifiche di testo approvate dall'autorità competente;
 - le variazioni **C.I.11.z** per l'aggiornamento del piano di gestione del rischio qualora le modifiche al piano di gestione del rischio non abbiano un impatto significativo sulla sicurezza tale da configurarsi come variazione di Tipo II;
 - le variazioni **C.I.12** per inserimento o eliminazione del simbolo nero e delle note esplicative previsto per i medicinali soggetti a monitoraggio addizionale;

NOTA ESPLICATIVA PER L'APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO"

(DETERMINA DEL DIRETTORE TECNICO-SCIENTIFICO N. 95/2024 DEL 24/05/2024)



NON SI APPLICA:

Medicinali autorizzati con procedura di mutuo riconoscimento /decentrata dove l'Italia svolge il ruolo di Stato Membro coinvolto (IT – CMS) o di Stato Membro di riferimento (IT-RMS)

- alle tipologie di variazioni classificate **nel gruppo B** (modifiche di qualità) nel caso in cui si configuri un'aggiunta di confezione (anche all'interno di un grouping) come ad esempio può configurarsi, nelle seguenti tipologie:
B.II.a.3; B.II.a.6; B.II.e.1; B.II.e.4; B.II.e.5.a; e B.II.e.5.d; B.II.e.6; B.IV.1; B.V.b.1.a
- tipologie di variazioni classificate **nel gruppo C** (modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza) quali:
 - le variazioni per la modifica del regime di fornitura (**C.I.5.z**) su richiesta di AIFA qualora nella richiesta stessa non sia espressamente indicata l'applicabilità del silenzio/assenso e sia necessario stabilire un termine per lo smaltimento delle scorte;
 - variazioni di medicinali rimborsati dal SSN nelle quali si configuri una estensione delle indicazioni terapeutiche o un ampliamento della popolazione d'uso, che comporta la necessità di negoziazione per la rimborsabilità e il prezzo;
 - le variazioni **C.I.11.z** ad esclusione delle casistiche della tipologia C.I.11.z per l'aggiornamento del piano di gestione del rischio dove la procedura del silenzio/assenso è applicabile (vedere sopra al paragrafo "si applica").

NOTA ESPLICATIVA PER L'APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO"

(DETERMINA DEL DIRETTORE TECNICO-SCIENTIFICO N. 95/2024 DEL 24/05/2024)



NON SI APPLICA:

Medicinali autorizzati con procedura nazionale

- Alle tipologie di variazioni classificate **nel gruppo B** (modifiche di qualità) nel caso in cui si configuri un'aggiunta di confezione (anche all'interno di un grouping), come ad esempio può configurarsi nel caso delle seguenti tipologie: **B.II.a.3; B.II.a.6; B.II.e.1; B.II.e.4; B.II.e.5.a e B.II.e.5.d; B.II.e.6; B.IV.1; B.V.b.1.a**
- Alle tipologie di variazioni classificate **nel gruppo C** (modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza) quali:
 - le variazioni per la modifica del regime di fornitura (**C.I.5.z**) su richiesta dell'Azienda;
 - le variazioni per la modifica del regime di fornitura (**C.I.5.z**) su richiesta di AIFA qualora nella richiesta stessa non sia espressamente indicata l'applicabilità del silenzio/assenso e sia necessario stabilire un termine per lo smaltimento delle scorte; o le variazioni di medicinali rimborsati dal SSN nelle quali si configuri un'estensione delle indicazioni terapeutiche o un ampliamento della popolazione d'uso, che comporta la necessità di negoziazione per la rimborsabilità e il prezzo;
 - le variazioni **C.I.1**, ad esclusione delle casistiche della tipologia C.I.1 dove la procedura del silenzio/assenso è applicabile (vedere sopra al paragrafo "si applica");
 - le variazioni **C.I.2.a** per adeguamento al medicinale di riferimento;
 - le variazioni C.I.3.a, ad esclusione delle casistiche della tipologia C.I.3.a dove la procedura del silenzio/assenso è applicabile (vedere sopra al paragrafo "si applica");
 - le variazioni **C.I.3.z**;
 - le variazioni **C.I.z**, ad esclusione delle casistiche della tipologia C.I.z dove la procedura del silenzio/assenso è applicabile (vedere sopra al paragrafo "si applica");
 - le variazioni **C.I.11.z** ad esclusione delle casistiche della tipologia C.I.11.z per l'aggiornamento del piano di gestione del rischio dove la procedura del silenzio/assenso è applicabile (vedere sopra al paragrafo "si applica").

Cosa deve fare il Titolare AIC per le variazioni rientranti nella procedura di “silenzio/assenso” ?



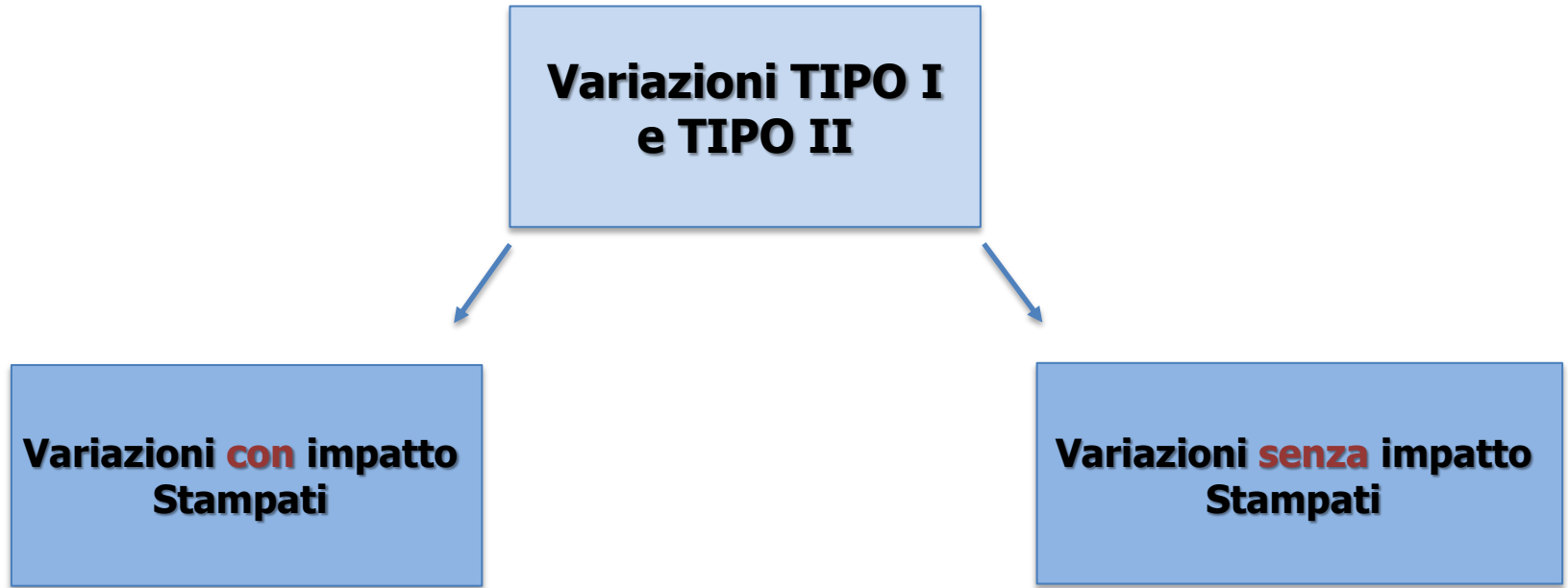
- **Pubblicare le variazioni nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana**, parte seconda, **entro 45 giorni** dalla data di scadenza dei termini previsti dal Regolamento (CE) n. 1234/2008 e s.m.i., utilizzando, i modelli allegati al Comunicato “Aggiornamento modelli delle variazioni tipo I rientranti nell’applicazione della Determina AIFA 25/08/2011 (Comunicato AIFA – Area Registrazione, del 05/07/2018).
- **Caricare sul Portale Variazioni, entro 30 giorni** dalla data di pubblicazione della variazione nella Gazzetta Ufficiale, **Il file pdf della pubblicazione in GU e gli stampati** (RCP, FI, e/o Etichette). Gli stampati dovranno essere presentati nella loro versione testuale, senza necessità dell’artwork, in formato “word” con le modifiche apportate al testo autorizzato in “tracked”, come integrazione della variazione.

Cosa deve fare il Titolare AIC per le variazioni rientranti nella procedura di “silenzio/assenso” ?



Sono escluse dall’obbligo di pubblicazione nella GU: le variazioni rientranti nell’applicazione dell’art. 5 della Determina DG/1496/2016 e le variazioni di tipo I e relativi grouping, presentate secondo procedura di MR/DC e nazionale, che non comportano modifiche alla decisione relativa al rilascio dell’AIC (vedere anche Comunicato AIFA del 7 marzo 2022 “Aggiornamento nota esplicativa della Determinazione DG/1496/2016” <https://www.aifa.gov.it/-/aggiornamento-della-nota-esplicativadella-determinazione-del-direttore-generale-del-7-dicembre-2016-dg/1496/2016>)

VARIAZIONI CON/SENZA MODIFICA STAMPATI



VARIAZIONI AMMINISTRATIVE A IMPATTO STAMPATI

RCP

<▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.> [Unicamente per medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Nome (di fantasia) dosaggio forma farmaceutica}

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<2.1 Descrizione generale> [Unicamente per medicinali per terapia avanzata]

<2.2 Composizione qualitativa e quantitativa> [Unicamente per medicinali per terapia avanzata]

<Eccipiente(i) con effetti noti>

<Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.>

3. FORMA FARMACEUTICA

<La linea d'incisione serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.>

<La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.>

<La compressa può essere divisa in dosi uguali.>

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

{Nome e indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FI

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene X

- Il(I) principio(i) attivo(i) è(sono)...

- L'(Gli) altro(i) <componente(i)> <eccipiente(i)> è (sono)...

Descrizione dell'aspetto di X e contenuto della confezione

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

{Nome e indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

VARIAZIONI DI QUALITÀ A IMPATTO STAMPATI

RCP

<▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.> [Unicamente per medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Nome (di fantasia) dosaggio forma farmaceutica}

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<2.1 Descrizione generale> [Unicamente per medicinali per terapia avanzata]

<2.2 Composizione qualitativa e quantitativa> [Unicamente per medicinali per terapia avanzata]

<Eccipiente(i) con effetti noti>

<Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.>

3. FORMA FARMACEUTICA

<La linea d'incisione serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.>

<La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.>

<La compressa può essere divisa in dosi uguali.>

3.2.P.1
3.2.P.2

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<Non presenti.>

3.2.P.1
3.2.P.2

6.2 Incompatibilità

<Non pertinente.>

<In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.>

<Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel(i) paragrafo(i) <6.6> <e> <12>.>

3.2.P.2

6.3 Periodo di validità

<...> <6 mesi> <...> <1 anno> <18 mesi> <2 anni> <30 mesi> <3 anni> <...>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

<Per le condizioni di conservazione dopo la <ricostituzione> <diluizione> <prima apertura> vedere paragrafo 6.3.>

3.2.P.8

6.5 Natura e contenuto del contenitore <e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto>

<È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.>

3.2.P.7

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

<Uso nella popolazione pediatrica>

VARIAZIONI DI SICUREZZA E EFFICACIA A IMPATTO STAMPATI

RCP

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

<Medicinale solo per uso diagnostico.>

<{X} è indicato <negli adulti> <nei neonati> <nei lattanti> <nei bambini> <negli adolescenti> <di età compresa tra {x e y}> <anni> <mesi>.>

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione pediatrica

<La <sicurezza> <e> <l'efficacia> di {X} nei bambini di età compresa tra {x e y}> <mesi> <anni> [o qualsiasi altro sottogruppo considerato, per esempio peso, età puberale, sesso] non <è> <sono state> <ancora> stabilita(e).>
<Non ci sono dati disponibili.>
<I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo <4.8> <5.1> <5.2>, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.>

<{X} non deve essere usato nei bambini di età compresa tra {x e y}> <anni> <mesi> [o qualsiasi altro sottogruppo considerato, per esempio peso, età puberale, sesso] a causa di problematiche di <sicurezza> <efficacia>.>

4.3 Controindicazioni

<Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6. <o {nome del(i) residuo(i)}>.>

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

<Tracciabilità>

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.>

<Popolazione pediatrica>

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

<Non sono stati effettuati studi d'interazione.>

<Popolazione pediatrica>

<Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.>

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

<Gravidanza>

<Allattamento>

<Fertilità>

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

<{Nome (di fantasia)} <non altera o altera in modo trascurabile> <altera lievemente> <altera moderatamente> <compromette> la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.>

<Non pertinente.>

4.8 Effetti indesiderati

<Popolazione pediatrica>

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

4.9 Sovradosaggio

<Popolazione pediatrica>

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: {categoria}, codice ATC: <{codice}> <non ancora assegnato>

<{Nome (di fantasia)} è un medicinale biotecnologico. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>>

<Meccanismo d'azione>

<Effetti farmacodinamici>

<Efficacia e sicurezza clinica>

<Popolazione pediatrica>

5.2 Proprietà farmacocinetiche

<Assorbimento>

<Distribuzione>

<Biotrasformazione>

<Eliminazione>

<Linearità/Non linearità>

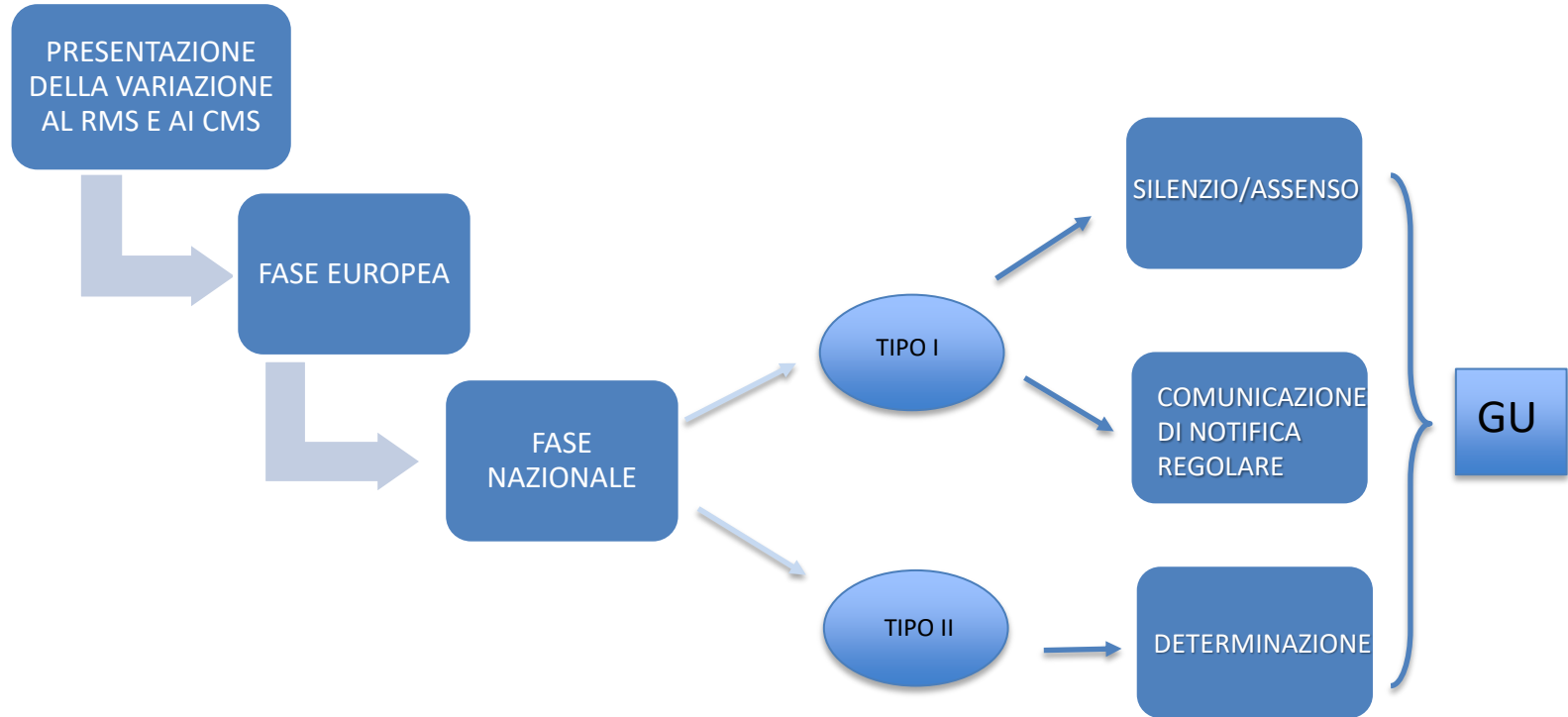
<Relazione(i) farmacocinetica(ch)e/farmacodinamica(ch)e>

5.3 Dati preclinici di sicurezza

<I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.>

<Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.>

VARIAZIONI CON IMPATTO STAMPATI MR/DC



FASE DI NAZIONALIZZAZIONE DELLE VARIAZIONI DI SICUREZZA CON IMPATTO STAMPATI

RMS

- Comunicazione di Fine Procedura (*End of Procedure Letter*) TESTI COMMON (SPC, PIL, Label) tracked e clean

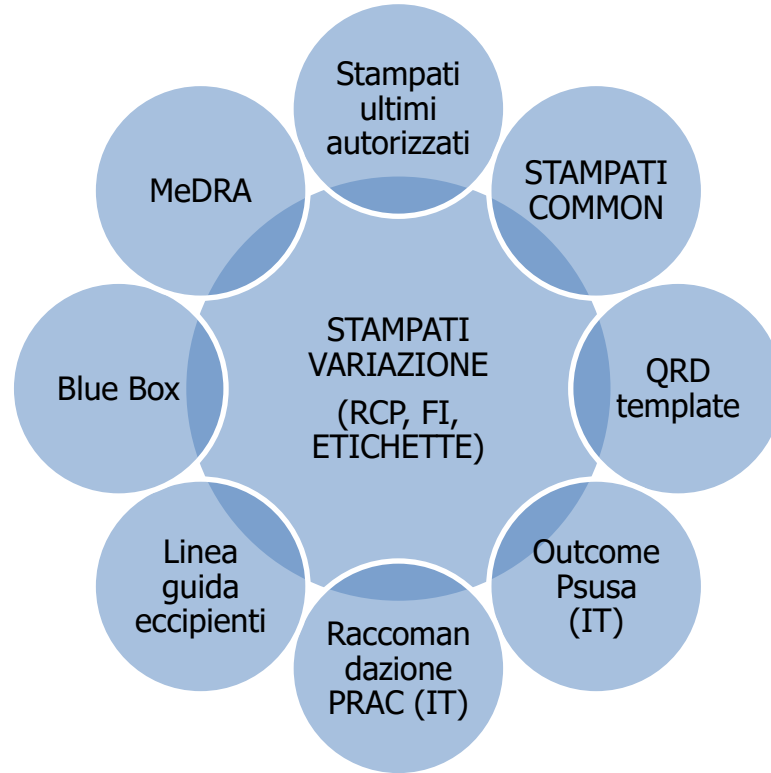
TITOLARE AIC

- Implementazione modifiche nei testi ultimi autorizzati italiani
- Applicazione o meno del S/A

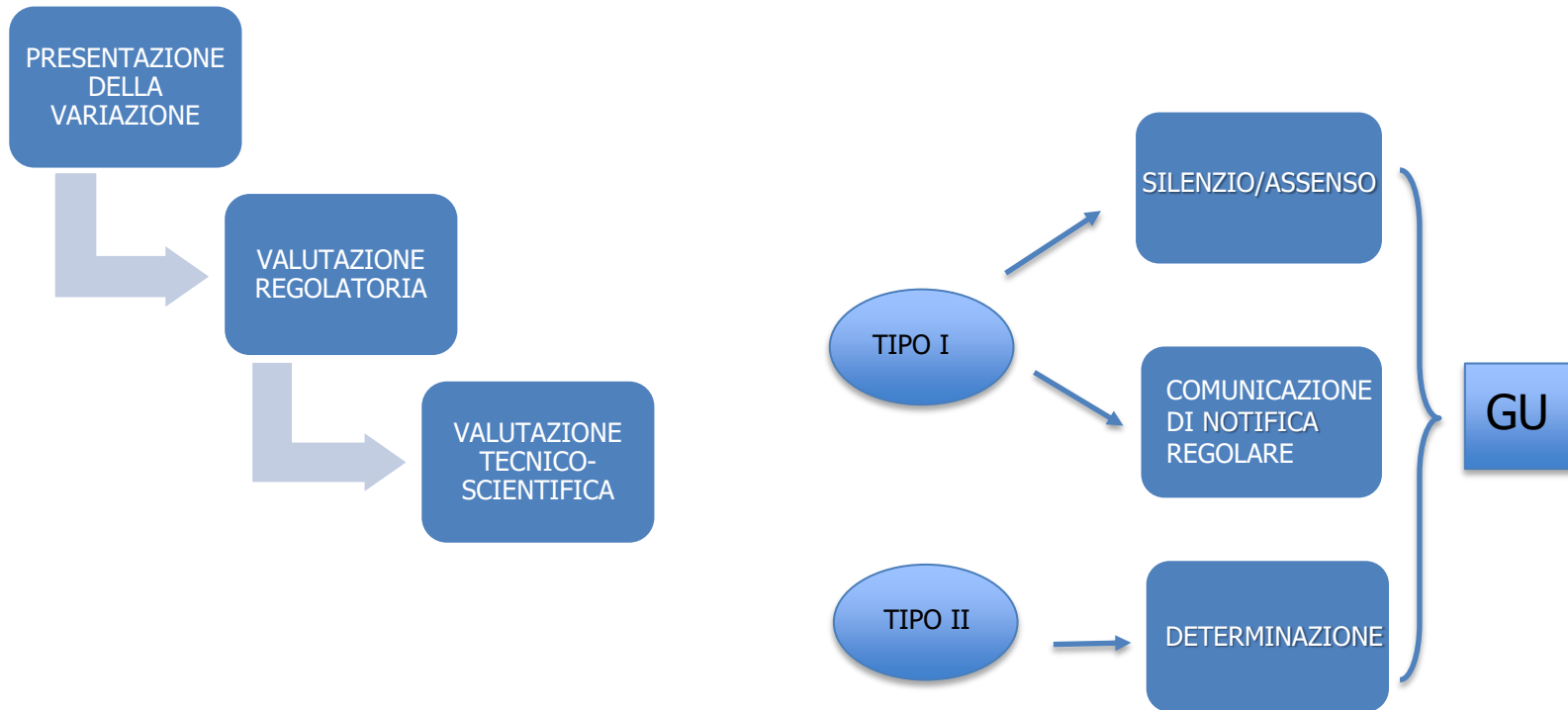
AIFA

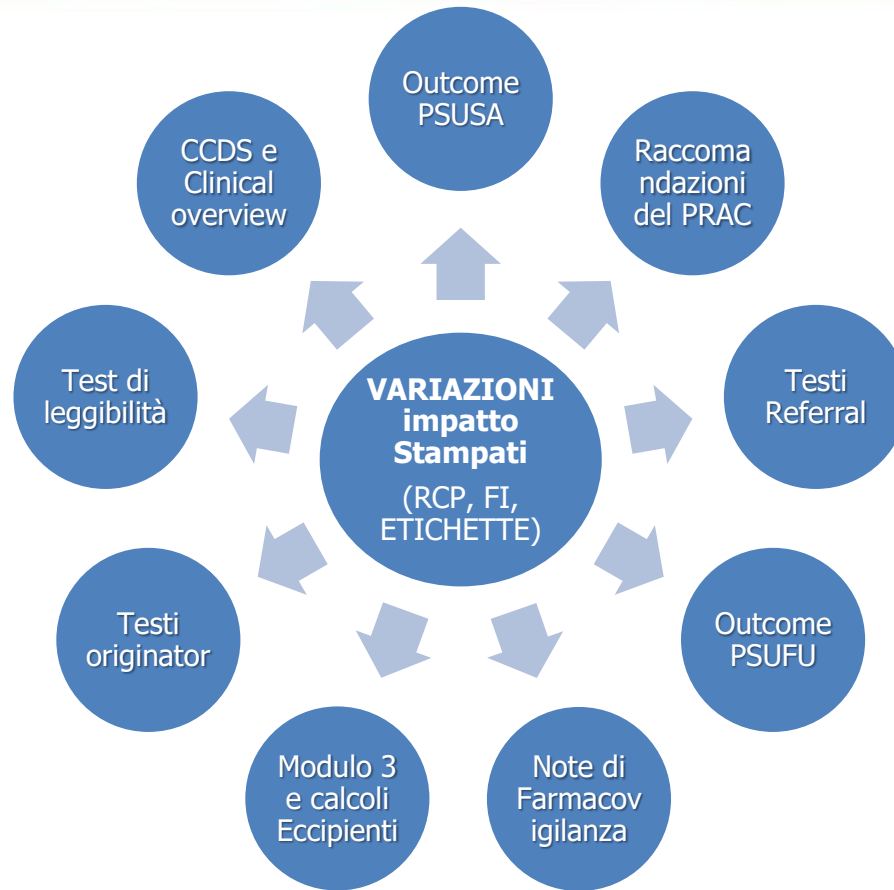
- Valutazione della corretta applicazione o meno del S/A
- Valutazione dell'implementazione delle modifiche negli stampati
- Finalizzazione della pratica

VALUTAZIONE DEGLI STAMPATI

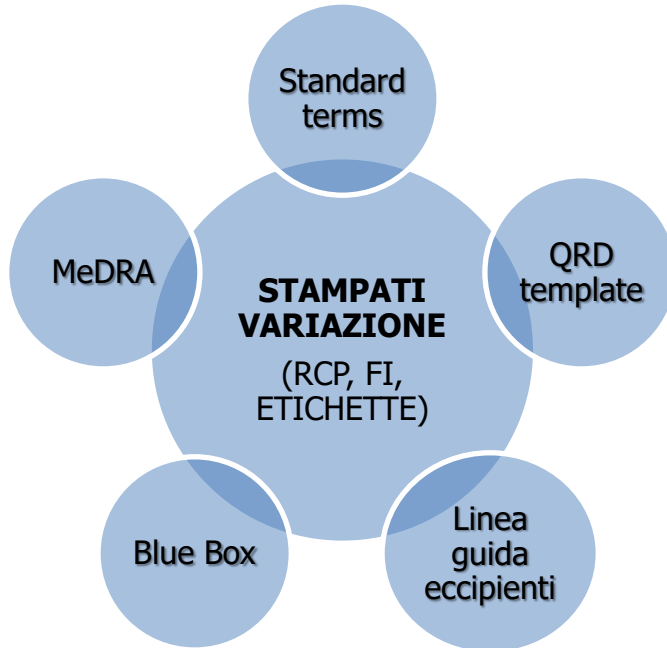


VARIAZIONI NAZIONALI CON IMPATTO STAMPATI





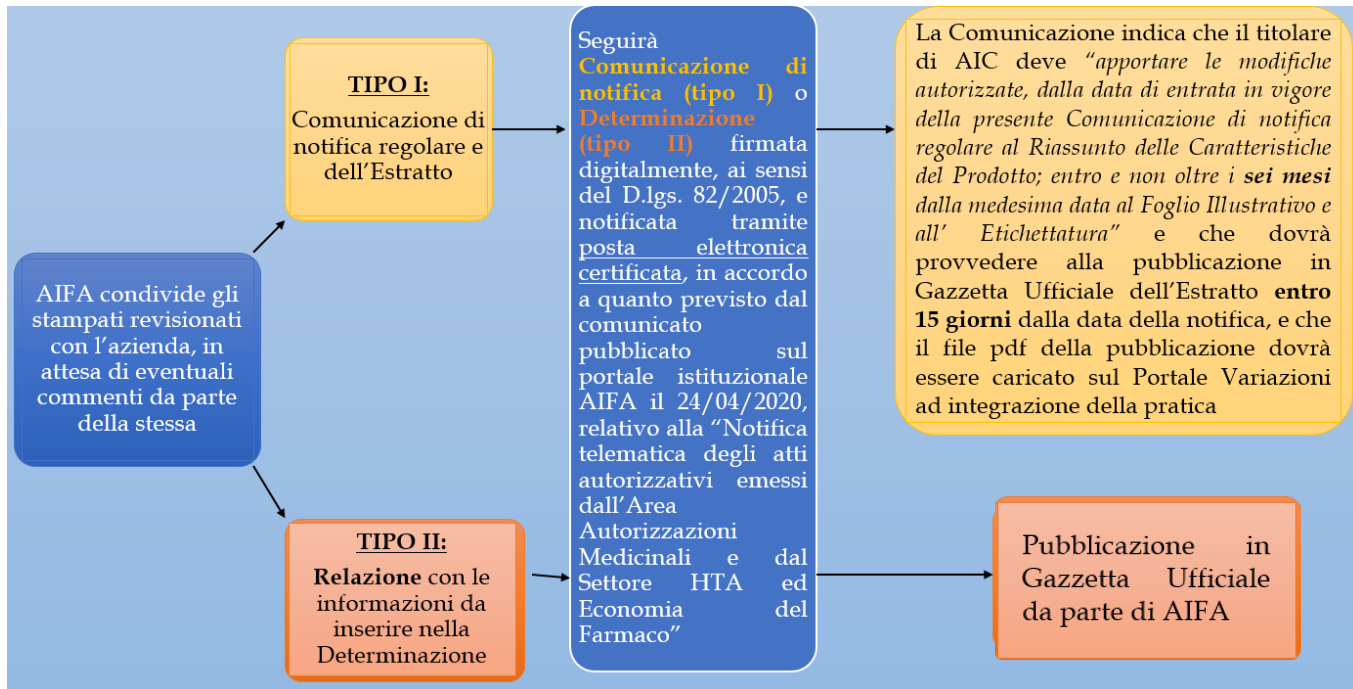
VALUTAZIONE DEGLI STAMPATI



In una variazione **tipo IB** o **tipo II** è possibile aggiornare gli stampati all'ultimo **QRD template**, alla **linea guida eccipienti**, ai **requisiti della Blue Box** e agli **Standard Terms**.

Non è possibile farlo all'interno di una variazione **tipo IA**

FINALIZZAZIONE DELLE PRATICHE CHE NON RIENTRANO NELLA DETERMINA DEL S/A



DETERMINA SCORTE

- **Determina n. 821 del 24/05/2018** che consente di mantenere in commercio confezioni di medicinali ancora idonee per la somministrazione, che in precedenza venivano sostituite con confezioni che differivano solo per il FI aggiornato ed evitare pertanto lo spreco di farmaci sicuri ed efficaci.
- L'**art. 1** prevede che sia autorizzato lo smaltimento delle scorte per i medicinali autorizzati con procedura MR/DC e Nazionale per i quali siano intervenute modifiche dell'AIC. In relazione alle tipologie di variazioni dell'AIC elencate al **comma 2**, i **farmacisti sono tenuti a consegnare il Foglio Illustrativo aggiornato agli utenti**, che scelgono la modalità di ritiro in formato cartaceo o digitale. I lotti già prodotti alla data di entrata in vigore della Comunicazione di notifica regolare possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza del medicinale indicata in etichetta. **Entro 30 giorni** dalla data di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, **il titolare di AIC dovrà rendere accessibile al farmacista il Foglio Illustrativo aggiornato.**
- Per i casi non contemplati dal comma 2, pertanto rientranti nella casistica **dell'art. 1, comma 7**, è autorizzato lo smaltimento delle scorte dei lotti già prodotti fino alla data di scadenza indicata in etichetta, **senza necessità di consegna da parte del farmacista del FI aggiornato**; tuttavia, l'art. 1 comma 8, stabilisce che AIFA possa prevedere l'obbligatorietà di tale consegna in caso di motivate ragioni di sicurezza a tutela della salute pubblica.
- **Laddove sussistano ragioni di sicurezza e tutela della salute pubblica, AIFA può decidere di interrompere la dispensazione al pubblico dei lotti già prodotti** a decorrere ad es. dal 180° giorno successivo a quello della pubblicazione della Comunicazione di notifica regolare nella G.U. Trascorso tale termine **le confezioni che non rechino le modifiche indicate dalla Comunicazione andranno ritirate dal commercio.**

Quali sono i casi in cui il Farmacista consegna il Foglio Illustrativo previsti dall' Art.1 comma 2?

- restrizioni dell'indicazione terapeutica,
- modifiche dello schema posologico,
- nuove controindicazioni,
- avvertenze speciali e precauzioni d'impiego,
- interazioni, nuove avvertenze per l'uso in gravidanza e durante l'allattamento,
- aggiunta di effetti indesiderati o modifica nella frequenza di quelli già descritti,
- nuove informazioni sul rischio di sovradosaggio,
- modifica restrittiva delle condizioni di conservazione e della validità dopo la prima apertura.

In che modo il Farmacista consegna il Foglio Illustrativo?

Al momento della consegna del medicinale, nei casi previsti al comma 2, l'utente sceglie la modalità per il ritiro del foglio illustrativo aggiornato e conforme a quello autorizzato, in formato cartaceo o analogico o mediante l'utilizzo di metodi digitali alternativi.

Best Practice Guides (BPGs) for the Submission and Processing of Variations in the Mutual Recognition Procedure

Orientamenti riguardanti i particolari delle diverse categorie di variazioni, l'applicazione delle procedure di cui ai capi II, II bis, III e IV del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008.

Presentazione di una Variazione in accordo al Regolamento 1234/2008 e s.m.i.

Q&A - List for the submission of variations for human medicinal products according to Commission Regulation (EC) 1234/2008, CMDh/132/2009, Rev.63 October 2024

Questions&Answers sui processi autorizzativi relativi a procedure Nazionali, di Mutuo Riconoscimento Decentrate (Rev. 1. - Giugno 2024)

VARIAZIONE PRESENTAZIONE CERTIFICATI DI CONFORMITÀ ALLA FARMACOPEA EUROPEA (CEP)

B.III.1 Presentazione di un certificato di conformità alla farmacoepa europea nuovo o aggiornato, o soppressione di un certificato di conformità alla farmacoepa europea:	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
<p>per un principio attivo</p> <p>per una materia prima, un reattivo, una sostanza intermedia utilizzati nel procedimento di fabbricazione del principio attivo</p> <p>per un eccipiente</p>			
a) Certificato di conformità alla monografia corrispondente della farmacoepa europea			
1. Nuovo certificato presentato da un fabbricante già approvato	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Certificato aggiornato presentato da un fabbricante già approvato	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Nuovo certificato presentato da un nuovo fabbricante (sostituzione o aggiunta)	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
4. Soppressione di certificati (in caso di più certificati esistenti per una materia)	10	3	IA
5. Nuovo certificato per un principio attivo non sterile che debba essere utilizzato per un medicinale sterile, in cui l'acqua è usata nelle ultime fasi della sintesi e il materiale non è dichiarato privo di endotossina		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

b) Certificato di conformità alla farmacoepa europea relativamente al rischio di EST per un principio attivo, una materia prima, un reattivo, una sostanza intermedia o un eccipiente			
1. Nuovo certificato per una sostanza attiva, presentato da un nuovo fabbricante o da un fabbricante già approvato	3, 5, 6, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Nuovo certificato per una materia prima, un reattivo, una sostanza intermedia o un eccipiente, presentato da un nuovo fabbricante o da un fabbricante già approvato	3, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Certificato aggiornato presentato da un fabbricante già approvato	7, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
4. Soppressione di certificati (in caso di più certificati esistenti per una materia)	10	3	IA
5. Certificato nuovo/aggiornato presentato da nuovo fabbricante o da un fabbricante già approvato che utilizza materiali di origine umana o animale per cui si richiede una valutazione dei rischi relativa alla contaminazione potenziale da parte di agenti avventizi			II

VARIAZIONE PRESENTAZIONE CEP

In relazione alla presentazione di domande di variazione relativamente ai Certificati di Conformità alla Farmacopea Europea (CEP) per sostanze nella cui produzione vengono utilizzati materiali di origine umana o animale, in accordo a quanto dichiarato nel CEP stesso, il titolare AIC è tenuto a conoscere la natura dei materiali biologici impiegati nella produzione del principio attivo e a valutare di conseguenza la necessità di presentare o aggiornare la sezione 3.2.A.2 “Adventitious Agents Safety Evaluation” del Dossier.

La valutazione dei rischi di potenziali contaminazioni con agenti avventizi deve essere condotta, in particolare, in accordo a quanto previsto dalla monografia 5.1.7 “Viral safety” della Ph. Eu. e dalla “*Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products*” (EMA/410/01 rev.3). Tale valutazione dovrà, tra le altre cose, tenere in considerazione in ogni caso l’origine dei materiali utilizzati (es. specie animale, origine geografica, epidemiologia, organo/tessuto/fluido di partenza) e le condizioni del processo produttivo, ai sensi della normativa richiamata, in forma di risk-assessment.

VARIAZIONE PRESENTAZIONE CEP

Le tipologie di domanda di variazione per la presentazione di un Certificato nuovo o aggiornato sono:

- **B.III.1.a.1 e B.III.1.a.2:** se presentato da un **produttore già approvato**
- **B.III.1.a.3 e B.III.1.a.5:** per l'aggiunta di un **nuovo produttore con CEP**

In entrambi i casi, il titolare AIC dovrà valutare, per le variazioni classificate come **IA**, l'eventuale osservanza della **condizione 3** (*"Il procedimento di fabbricazione della sostanza attiva, della materia prima/della sostanza intermedia/del reattivo non comprende l'utilizzo di sostanze di origine umana o animale che richiedono una valutazione della sicurezza virale"*), in base al risk-assessment soprarichiamato e a quanto eventualmente già autorizzato nell'ambito della sezione 3.2.A.2 del Dossier, nonché, nel caso di aggiornamento della versione del CEP, alle specifiche modifiche rispetto alla versione precedente del CEP o del relativo DMF. Fermo restando situazioni particolari, può essere ad esempio considerata rispettata tale condizione se gli unici materiali di origine biologica sono notoriamente non associati alla trasmissione di agenti virali e già certificati per uso alimentare umano (es. derivati del latte) o quando, nei casi di aggiornamento del CEP, le variazioni siano di natura puramente amministrativa: tali considerazioni devono essere chiaramente indicate in Application Form e cover letter.

VARIAZIONE PRESENTAZIONE CEP

In tutti i casi in cui invece **la condizione 3 non risulti rispettata**, si ricorda che la variazione non potrà essere accettata come IA ma dovrà essere sottomessa come variazione di **tipo IB**. In tali casi, le informazioni essenziali sugli agenti avventizi, in forma di risk-assessment, potranno essere inserite nella sezione 3.2.A.2 "*Adventitious Agents Safety Evaluation*" del Dossier, nell'ambito di tale variazione, laddove non siano presentati specifici studi d'inattivazione virale, perché non ritenuti necessari in base al risk-assessment.

Nel caso in cui invece, **oltre a non essere rispettata la condizione 3**, le conclusioni del **risk-assessment richiedano la necessità di effettuare studi di inattivazione virale**, tali studi dovranno essere presentati, preferibilmente **in forma di grouping** con le suddette variazioni di presentazione del CEP, come variazione **B.II.h.1** Aggiornamento delle informazioni sulla "valutazione di sicurezza per gli agenti avventizi" (sezione 3.2.A.2).

Gli studi di convalida dell'inattivazione virale, laddove necessari, devono essere condotti in GLP in accordo alla linea guida CPMP/BWP/268/95 "*Note for guidance on virus studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation on removal of virus*".

VARIAZIONE PRESENTAZIONE CEP

35. Come deve essere presentato un certificato di conformità alla Farmacopea Europea nuovo o aggiornato (per una sostanza attiva, per una materia prima/un reattivo/una sostanza intermedia utilizzati nel procedimento di fabbricazione della sostanza attiva, per un eccipiente), ai sensi del Regolamento (CE) N. 1234/2008 della Commissione del 24 novembre 2008, e successive modificazioni, per sostanze nella cui produzione vengono utilizzati materiali di origine umana o animale? *(aggiornata)*

In relazione alla presentazione di domande di variazione relativamente ai Certificati di Conformità alla monografia di Farmacopea Europea (CEP) per sostanze nella cui produzione vengono utilizzati materiali di origine umana o animale, si fa riferimento alle indicazioni fornite nel comunicato AIFA del 16/02/2016 “Aggiornamento delle indicazioni AIFA per la presentazione di domande di variazione relativamente ai CEP”, disponibile al link <https://www.aifa.gov.it/it/-/aggiornamento-delle-indicazioni-aifa-per-la-presentazione-di-domande-di-variazione-relativamente-ai-cep-16-02-2016->, e nel documento *QWP Questions and Answers (Q&A): how to use a CEP in the context of a Marketing Authorisation Application (MAA) or a Marketing Authorisation Variation (MAV) (EMA/CHMP/CVMP/QWP/5/2024)* alla sezione 3.3 *Specific situations* disponibile al link <https://www.ema.europa.eu/en/questions-answers-how-use-cep-context-marketing-authorisation-application-or-marketing-authorisation-variation>.

VARIAZIONE PRESENTAZIONE CEP

3.17. We wish to register a new site of active substance manufacturer by type IA change code B.III.1 notification, as the manufacturer holds a Ph Eur Certificate of Suitability (CEP). The CEP does not state a re-test period, but we have stability data to support this. Can we tick condition 4 and include the stability with the type IA change code B.III.1 notification?

Answer:

The type IA notification procedure is intended to be a simple and rapid process for minor changes and does not include the assessment of data. In this case, the stability data will need to be assessed. This can be done by either submitting a type IB change code B.I.d.1 variation to change the re-test period of the active substance in parallel with the type IA change code B.III.1, or as a grouped variation with the type IA change (the resultant group would default to a type IB procedure time table).

As far as the type IB variation is concerned, the applicant should confirm that stability data was generated in the same packaging material as stated in the CEP dossier provided to EDQM. In addition, for those CEPs issued before 1st Sept 2011 and where no packaging material is stated in the CEP, details of the packaging materials used in the stability studies should be provided (description of the immediate container closure system, including the identity of materials of construction and if appropriate a brief description of any non-functional secondary packaging components).

As change code B.I.d.1 is a type IB notification, condition 4 of the type IA notification will have to be ticked, as omission of re-testing before manufacture will not be acceptable until the new re-test period has been approved.

VARIAZIONI DI AGGIUNTA CONFEZIONE

- Una aggiunta confezione può configurarsi nelle seguenti tipologie:
 - **B.II.a.3; B.II.a.6; B.II.e.1; B.II.e.4; B.II.e.5.a; e B.II.e.5.d; B.II.e.6; B.IV.1; B.V.b.1.a**
- per il rilascio di nuove confezioni di un medicinale autorizzato, a seguito di una variazione, verrà applicata la procedura semplificata del 30/05/2023 *'Procedura semplificata per la modifica del regime di fornitura e per l'autorizzazione di una nuova confezione di un medicinale autorizzato a seguito di una variazione'*.
(https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1873454/procedura-semplificata-modifica-regime-fornitura-variazione_PPA_30.05.2023.pdf);
- i criteri adottati dall'Agenzia nell'assegnare distinti numeri di AIC in fase di prima autorizzazione o a seguito di richiesta di eventuali nuove confezioni, in aggiunta o in sostituzione di quelle autorizzate, sono stati sintetizzati in una tabella esemplificativa che riporta le casistiche più comuni.
(https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1807239/Schema_attribuzione_numeri_AIC_28.09.2023.pdf).

VARIAZIONE DI AGGIUNTA CONFEZIONE

29. **L'aggiunta di un flacone di uguale materiale ma con dimensioni diverse, a parità di volume di riempimento, comporta l'attribuzione di un nuovo codice AIC? *(aggiornata)***

No, la capacità (in unità di volume) del materiale di confezionamento non rientra nella descrizione del medicinale, ove viene indicato il volume di riempimento ovvero la quantità di medicinale contenuta nel flacone. L'aggiunta di un materiale di confezionamento identico in termini di materiale ma con capacità di volume diversa da quella del confezionamento registrato dovrà essere richiesta con l'apposita variazione e la relativa sezione del dossier aggiornata di conseguenza. Vedasi casistica n°9 della tabella disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/criteri-per-l-attribuzione-di-distinti-numeri-di-aic-in-fase-di-domanda-di-nuova-aic/estensione-o-a-seguito-di-variazione>.

30. **L'aggiunta di un blister con PVC/PET/Alu al blister esistente PVC/OPA/Alu (modifica del materiale non in contatto con il medicinale), comporta l'attribuzione di un nuovo codice AIC? *(aggiornata)***

Sì, l'aggiunta di un materiale di confezionamento con composizione qualitativa diversa da quella registrata richiede l'attribuzione di un nuovo codice AIC, oltre all'aggiornamento della relativa sezione del dossier con tutta la documentazione atta a dimostrare la qualità del nuovo tipo di confezionamento proposto e l'equivalenza con quello registrato in relazione alla stabilità del medicinale. Si precisa che per ogni confezione con nuovo materiale di confezionamento che si chiede di aggiungere dovrà essere presentato un corrispondente numero di variazioni, anche sotto forma di grouping. Vedasi casistica n°3 della tabella disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/criteri-per-l-attribuzione-di-distinti-numeri-di-aic-in-fase-di-domanda-di-nuova-aic/estensione-o-a-seguito-di-variazione>.

C.I.1 Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo, destinata/e ad attuare il risultato di un procedimento di rinvio dell'Unione

C.I.1 Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo, destinata/e ad attuare il risultato di un procedimento di rinvio dell'Unione	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Il medicinale rientra nel campo d'applicazione definito per il procedimento	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Il medicinale non rientra nel campo d'applicazione definito per il procedimento, ma la o le modifiche attuano le conclusioni del procedimento e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non è tenuto a presentare nuove informazioni complementari		1, 2, 3	IB
c) Il medicinale non rientra nel campo d'applicazione definito per il procedimento, ma la o le modifiche attuano le conclusioni del procedimento e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta nuove informazioni complementari		1, 3	II

Condizioni
1. La variazione rende effettiva la formulazione richiesta dall'autorità e non necessita della presentazione di informazioni aggiuntive e/o di un'ulteriore valutazione.
Documenti da fornire
1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: un riferimento alla relativa decisione della Commissione o, se del caso, all'accordo raggiunto dal gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano [(CMD(h)) e, in allegato, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura o il foglio illustrativo.
2. Dichiarazione da cui risulta che la proposta di riassunto delle caratteristiche del prodotto, di etichettatura e di foglio illustrativo è identica, per le sezioni pertinenti, a quella allegata alla decisione della Commissione o, se del caso, all'accordo raggiunto dal CMDh.
3. Informazioni aggiornate sul prodotto.

45. Può essere presentata una variazione di tipo IA_{IN} sotto la categoria C.I.1.a per la modifica all'RCP, FI e etichette per l'implementazione di uno *Union referral*?

La variazione per l'aggiornamento degli stampati in accordo a uno *Union Referral* può essere presentata come tipo IA_{IN} solo se la condizione 1 viene rispettata, ovvero solo quando i testi relativi al *referral* non richiedono ulteriore valutazione da parte di AIFA. Si fa riferimento alla *Q&A 3.20, CMDh/132/2009/Rev.27*.

3.20. How should the outcome of a Union safety referral procedure be implemented?

Answer:

Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet intended to implement the outcome of a Union safety referral procedure (submitted in accordance with art 31 and art 107i of directive 2001/83/EU) should normally be submitted as a type IA_{TN} C.I.1.a variation. This is provided that the medicinal product is covered by the defined scope of the procedure (i.e. included in Annex I) and the following condition is fulfilled in accordance with the classification guideline:

“The variation implements the wording requested by the authority and it does not require the submission of additional information and/or further assessment.”

Often further assessment is needed. For example, proposed new text cannot be implemented without adapting or deleting previously approved text. In some referral outcomes there are optional texts to be implemented depending on the pharmaceutical form.

Therefore, applicants are always encouraged to consider if further assessment would be needed by the authorities when implementing the outcome of a Union referral procedure and in this case submit the application as a type IB C.I.1.a instead.

C.I.2 Adeguamento all'originator

La variazione C.I.2 può essere presentata dal titolare del medicinale generico/ibrido/biosimilare alle autorità regolatorie per adeguarsi alle modifiche apportate dal titolare del medicinale di riferimento.

Può essere presentata per farmaci autorizzati con base legale **10.1** e **10.3**

Il titolare del medicinale equivalente deve aggiornare gli stampati in relazione ad ogni variazione implementata dal titolare del farmaco originator nel corso degli anni dopo il rilascio dell' AIC del medicinale.

L'equivalente deve presentare **una** C.I.2 a) per ogni variazione presentata dall'originator.

C.I.2 Adeguamento all'originator

C.I.2 Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo di un medicinale generico/ibrido/biosimilare in seguito a una valutazione della stessa modifica apportata al prodotto di riferimento	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Attuazione di una o più modifiche per le quali il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non è tenuto a presentare nuove informazioni complementari		1, 2	IB
b) Attuazione di una o più modifiche che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve suffragare con nuove informazioni complementari (ad esempio, sulla comparabilità)			II
Documenti da fornire			
1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: richiesta dell'EMA o dell'ANC, se del caso.			
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.			

C.I.2 Adeguamento all'originator

Il titolare AIC che presenta una domanda di variazione per adeguarsi al suo prodotto di riferimento deve:

- Presentare i testi dell'originator ai quali si adegua
- Indicare la data di autorizzazione della versione dei testi a cui si adegua
- Indicare, in caso di grouping, le variazioni dell'originator a cui si adegua

Come stabilisco in numero corretto di variazioni da presentare?

36. Come discriminare correttamente, per un medicinale generico, il numero di variazioni da dover presentare per proporre un allineamento corretto al relativo medicinale di riferimento?

In accordo al documento “Orientamenti riguardanti i particolari delle diverse categorie di variazioni” (*Classification Guideline*) nonché al documento del CMDh Q&A - *List for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008, Q. 4.19.*, ogni singola modifica delle informazioni del prodotto di un medicinale generico per proporre l’allineamento al medicinale di riferimento richiede la presentazione di una variazione in accordo alla tipologia C.I.2.a,b o z. La singola modifica è identificata dall’insieme di dati che determina la variazione. Più variazioni possono essere raggruppate in accordo alle indicazioni fornite dal documento *Examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP*

products, <http://www.hma.eu/96.html>. Tuttavia, qualora non fosse possibile risalire al numero di procedure di variazione presentate per il medicinale di riferimento potrà essere presentata una variazione di tipo II sotto la categoria C.I.2.b.

4.19. How can generic MAs be adapted to the most current version of the SmPC of the reference medicinal product, if the results of several procedures, e.g. type II variations have to be considered?

Answer (Human & Veterinary):

The applicant has to submit one variation application according to C.I.2 a, b or z for each single change applied for. The single change is defined by one data package triggering the variation. All these single changes may be combined in one grouped application, see also examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products, <http://www.hma.eu/96.html>.

(Human: For implementing PRAC recommendation or PSUR worksharing see Question 4.14, which is applicable for all MAs).

It is not acceptable for generics to wait for the originator to have implemented all these changes and subsequently submit a single variation C.I.2.a in order to adapt to the originator. Nor is it possible for any MA to include all the changes in a Company Core Data Sheet (CCDS) and to submit a single variation of type II under category C.I.4.

Ogni qualvolta l'azienda titolare di un medicinale generico/ibrido/biosimilare chieda di adeguare il proprio testo al medicinale di riferimento che non risulta armonizzato nei diversi paesi, è necessario presentare sempre una variazione di tipo II C.I.2.b

40. Qual è il modo corretto di procedere per aggiornare i testi *common* di un medicinale generico, registrato con procedura di MR/DC, rispetto alle informazioni di sicurezza del medicinale di riferimento, quando i testi del medicinale di riferimento nei diversi Stati non sono armonizzati? In questo caso, quale medicinale deve essere preso come riferimento per la variazione del generico (es. testo dell'Originator nel RMS)? Qual è la classificazione della variazione?

Se il medicinale di riferimento di un medicinale generico approvato per procedura di MR/DC non è armonizzato nei diversi Stati Membri, deve essere presentata una variazione di tipo II C.I.2.b. A supporto della domanda deve essere presentata una *Clinical overview* o *Clinical Expert Statement* che giustifichi la scelta del medicinale preso come riferimento, eventualmente accompagnata da altra documentazione a supporto. Come regola generale deve essere scelto come riferimento il medicinale con le informazioni del prodotto più aggiornate rispetto alle informazioni di sicurezza. Qualora le informazioni di sicurezza del generico risultassero più aggiornate di quelle del medicinale di riferimento non armonizzato, tali informazioni aggiuntive non devono essere eliminate o modificate. Qualora l'aggiornamento delle informazioni del prodotto presentate per il medicinale generico fosse relativo a informazioni di sicurezza armonizzate nel medicinale di riferimento autorizzato nei diversi Stati Membri, a causa di una modifica presentata tramite procedura di *worksharing*, può essere presentata una variazione di Tipo IB C.I.2.a.

Si fa riferimento alla Q&A 3.23 del documento del CMDh Q&A - *List for the submission of variations for human medicinal products according to Commission Regulation (EC) 1234/2008 CMDh/132/2009/Rev.57.*

3.23. Can a MRP variation be submitted under C.I.2.a (Change in the product information following assessment of the same change for the reference product) as a type IB if the product information of the reference product is not harmonised in all member states concerned?

Answer:

The reference medicinal product (RefMP) to which the product information shall be adapted to has to be the reference product from the original application which has to be confirmed in the application form. The RefMP has to be identical for all products in the application and approved via MRP/DCP (including products harmonised via an article 30 referral or via the Centralised procedure). The European procedure number of the reference product should also be stated in the application form. If the reference medicinal product in a specific member state is not available anymore, a type IB variation can also be submitted to adapt to a product of the same GMA that is harmonised among the participating member states. If the reference product is approved via the National procedure in several member states and the relevant sections of the product information have not been harmonised e.g. by a worksharing procedure, the variation should be submitted as a type II variation under C.I.2.b.

However, these type II variations would be accepted with a limited data package. An update of the overview and a sound justification for all proposed changes should be provided including an explanation why a certain reference text has been selected for a specific change. As a general rule the highest level of safety information as included in the reference product's product information should be chosen.

See also Q/A 3.30.

19. È possibile presentare una variazione per la richiesta di attribuzione di un nuovo medicinale di riferimento (ad es. quando l'AIC del medicinale di riferimento indicato nella prima domanda di autorizzazione non è più valida)?

Il medicinale di riferimento di un medicinale approvato con domanda presentata in accordo agli artt. 10(1) e 10(3) della Direttiva 2001/83/CE (*generic* e *hybrid* application) non può essere cambiato per tutto il corso della vita del medicinale. L'AIC resta valida anche se l'AIC del medicinale di riferimento è stata revocata o è decaduta. E' possibile indicare un diverso medicinale di riferimento, appartenente tuttavia alla stessa *Global Marketing Authorisation* (GMA), solo per aggiornare i testi con le informazioni di sicurezza. Qualora non fosse disponibile un medicinale di riferimento appartenente alla stessa GMA, il titolare del medicinale generico ha comunque l'obbligo di mantenere le informazioni del prodotto aggiornate proponendo le modifiche delle informazioni di sicurezza in accordo alle raccomandazioni del PRAC e del CMDh o a evidenze riportate in letteratura. Si fa riferimento al documento di Q&A disponibile sul sito del CMDh al seguente link:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Questions_Answers/CMDh_132_2009_Rev56_05_2020_clean_c_-_QA

Come comportarsi se il medicinale di riferimento è:

- **decaduto**
- **revocato**
- **autorizzato in UK dopo la Brexit?**

38. Se un medicinale autorizzato ai sensi degli artt. 10(1) e 10(3) della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche ha come medicinale di riferimento un medicinale autorizzato in UK, quale medicinale di riferimento deve essere scelto per gli aggiornamenti delle informazioni di sicurezza dopo l'entrata in vigore di Brexit?

Alla fine del periodo di transizione non è più possibile utilizzare come medicinale di riferimento per domande di nuova AIC o variazione un medicinale con AIC in UK. Pertanto, in analogia ai casi in cui il medicinale di riferimento è stato revocato o l'AIC è decaduta, può essere preso come medicinale di riferimento un altro medicinale appartenente alla stessa GMA del medicinale UK, autorizzato in un altro Stato Membro. In questo caso, l'adeguamento alle informazioni di sicurezza del medicinale generico al medicinale preso come riferimento, può avvenire tramite la presentazione di una variazione di Tipo IB C.I.2.a.

Tuttavia, se il medicinale generico chiede di adeguare gli stampati a quelli di medicinali appartenenti alla stessa GMA con testi non armonizzati, deve essere presentata una variazione di tipo II sotto la categoria C.I.2.b (vedere Q&A 3.23).

Se non è disponibile un medicinale EU appartenente alla stessa GMA, può essere preso come riferimento un medicinale non appartenente alla stessa GMA del medicinale UK e gli aggiornamenti dovranno essere presentati tramite variazione di tipo II sotto la categoria C.I.4.

Si fa riferimento al documento *Practical guidance for procedures related to Brexit for medicinal products for human use approved via MRP/DCP* disponibile al link https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h /BREXIT/CMDh_373_2018_Rev.8_04_2021_clean - Brexit_PG.pdf.

Qualora il titolare non voglia utilizzare un diverso medicinale di riferimento, si ricorda che il titolare del medicinale generico è tenuto comunque ad aggiornare le informazioni di sicurezza del medicinale in accordo alle raccomandazioni del PRAC e del CMDh.

C.I.3: aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) o uno studio sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione (PASS), o ancora le conclusioni della valutazione effettuata dall'autorità competente a norma degli art. 45 o 46 del regolamento (CE) n. 1901/2006

C.I.3 Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo dei medicinali per uso umano al fine di attuare le conclusioni di un procedimento concernente un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) o uno studio sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione (PASS), o ancora le conclusioni della valutazione effettuata dall'autorità competente a norma degli articoli 45 o 46 del regolamento (CE) n. 1901/2006	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Attuazione della o delle modifiche di testo approvate dall'autorità competente	1 ↑	1, 2	IA _{EN}
b) Attuazione di una o più modifiche che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve suffragare con nuove informazioni complementari		2	II

Condizioni
1. La variazione rende effettiva la formulazione richiesta dall'autorità competente e non necessita della presentazione di informazioni aggiuntive e/o di un'ulteriore valutazione.
Documenti da fornire
1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: riferimento all'accordo/valutazione dell'autorità competente.
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.

46. Come può essere presentata una variazione per la modifica all'RCP, FI e etichette per l'implementazione di una procedura riguardante lo PSUR o il PASS o una procedura secondo l'articolo 45 e 46 del Regolamento 1901/2006? *(aggiornata)*

La variazione per l'aggiornamento degli stampati in accordo una raccomandazione del PRAC o del CHMP relativa a procedure di PSUR, PASS o artt. 45 e 46 del Regolamento Pediatrico può essere presentata come:

- tipo IAIN - C.I.3.a - solo se la condizione 1 viene rispettata, ovvero solo quando i testi relativi all'Assessment/Outcome della procedura di cui alla domanda di variazione non richiedono ulteriore valutazione da parte di AIFA durante la fase di istruttoria della variazione, ovvero solo quando la variazione implementa l'esatto testo previsto dalla raccomandazione e non comporta modifiche agli stampati già autorizzati ad eccezione di quelle indicate dallo PSUSA stesso;
- tipo IB - C.I.3.z – quando non sono state concordate le traduzioni nazionali; quando l'implementazione della raccomandazione comporta modifiche agli stampati già autorizzati per cui è necessaria una valutazione da parte di AIFA;
- tipo II - C.I.3.b - quando all'interno della variazione sono presentati dati aggiuntivi che richiedono una valutazione completa, oltre all'attuazione del testo concordata.

Riguardo all'aggiornamento stampati a seguito di PSUR worksharing, non essendo concordato a livello europeo il testo del Foglio illustrativo, le variazioni vanno presentate come IB, C.I.3.z. Si fa riferimento alla Q&A 3.3, CMDh/132/2009/Rev.27.

3.3. Which procedure type is applicable for the implementation of product information updates after a PSUR worksharing procedure or single PSUR assessment (PSUSA) and when should the variations be submitted?

Answer:

The implementation of product information updates after a PSUR-WS can be submitted as a type IB variation under category C.I.3.z of the classification guideline provided no new additional data are submitted by the MAH. Although the revised PL wording (which is not usually agreed in the PSUR worksharing procedure) is not considered to be 'new additional data' a notification would not be possible, as there would be no agreed leaflet wording and no harmonised national translations. However, if the implementation of the product information update needs to be substantiated by new additional data submitted by the MAH then a type II variation under category C.I.3.b must be submitted.

In the case of implementation of product information updates after finalisation of a single PSUR assessment (with PRAC recommendation) a variation IA_M under category C.I.3.a may be submitted if harmonised national translations are available irrespective of the medicinal product being part of the procedure and no further adaptation of the currently approved wording to the decision (EC or CMDh decision) is necessary. In cases where the wording has to be adapted this has to be submitted as a type IB under category C.I.3.z. In case the MAH submitted new data for assessment, the variation type to be submitted should be a type II (see also Q/A No. 8 on Pharmacovigilance (<http://www.hma.eu/20.html>)).

For PSUSAs of NAPs the EMA publishes a timetable for submission of the variations which is applicable for all affected products including those that are not listed in the annex to the decision.

For PSUSAs of CAPs or mixed CAPs/NAPs the EC publishes the outcome but without a timeframe for submission. For all products that are involved in these procedures (as listed in the Annex to the EC decision) the Commission decision is to be implemented by the NCAs within 30 days. By analogy to the implementation of referral procedures, the respective variations have to be submitted within 10 days after publication of the Commission Decision on the EC website. For generic products or others not concerned by the PSUSA procedure itself, the changes have to be submitted via a variation procedure within 60 days of the publication of the Commission Decision on the EC website.

It should be noted that in case of type IA_M variations the changes have to be implemented before submission, for type IB variations after approval.

C.I.4 Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo in seguito a nuovi dati sulla qualità, preclinici, clinici o di farmacovigilanza

C.I.4 Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo in seguito a nuovi dati sulla qualità, preclinici, clinici o di farmacovigilanza	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			II
<p>Nota: questa variazione non si applica qualora i nuovi dati siano stati presentati nel quadro della variazione C.I.13. In tali casi, la o le modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), dell'etichettatura e/o del foglio illustrativo rientrano nel campo di applicazione della variazione C.I.13.</p>			

Le C.I.4 posso derivare anche da **Upgrade di variazioni di tipo IB** qualora l'Autorità competente ravvisi la necessità della presentazione di nuovi dati a supporto per l'inserimento delle nuove informazioni richieste dal titolare.

A seconda delle sezioni del RCP aggiornate, le variazioni di tipo II si suddividono come segue:

- **Qualità** (sez. 2,3,6)
- **Sicurezza**
 - Sicurezza preclinica (sez. 4.6 e 5.3)
 - Sicurezza Clinica (sez. dal 4.3 al 4.9)
- **Efficacia** (sez. 4.1, 4.2 e 5)

C.I.11 Introduzione di obblighi e condizioni relativi ad un'autorizzazione all'immissione in commercio, o modifiche ad essi apportate, compreso il piano di gestione dei rischi

C.I.11 Introduzione di obblighi e condizioni relativi ad un'autorizzazione all'immissione in commercio, o modifiche ad essi apportate, compreso il piano di gestione dei rischi	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Attuazione della o delle modifiche di testo approvate dall'autorità competente	1	1, 2	IA _{EN}
b) Attuazione di una o più modifiche che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve suffragare con nuove informazioni complementari, laddove sia necessaria una valutazione significativa da parte dell'autorità competente*			II

Condizioni
1. La variazione rende effettiva l'azione richiesta dall'autorità e non necessita della presentazione di informazioni aggiuntive e/o di un'ulteriore valutazione.
Documenti da fornire
1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: un riferimento alla decisione pertinente dell'autorità competente.
2. Aggiornamento della sezione pertinente del fascicolo.
Nota: questa variazione si applica ai casi in cui l'unica modifica introdotta riguarda le condizioni e/o gli obblighi di autorizzazione all'immissione in commercio, compreso il piano di gestione dei rischi, le condizioni e/o gli obblighi relativi alle autorizzazioni all'immissione in commercio in circostanze eccezionali nonché l'autorizzazione condizionale all'immissione in commercio.
*L'introduzione di un piano di gestione dei rischi richiesto dall'autorità competente necessita sempre di una valutazione significativa.

41. Nell'ambito di una variazione che consiste nell'introduzione, o in una modifica, di obblighi e condizioni relativi ad un'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso il piano di gestione dei rischi (tipologia C.I.11), quando la modifica determini una modifica nei testi del medicinale, deve essere presentata anche una variazione relativa all'aggiornamento dei testi?

La modifica delle informazioni del prodotto deve essere sempre richiesta tramite apposita variazione. Nel caso in cui la modifica dei testi sia determinata dall'introduzione della condizione all'AIC, incluso il piano di gestione dei rischi (*Risk Management Plan – RMP*) del medicinale, questa deve essere presentata separatamente come tipo II C.I.4, o come grouping insieme alla variazione C.I.11.

C.I.6: Modifica o modifiche della o delle indicazioni terapeutiche

C.I.6 Modifica o modifiche della o delle indicazioni terapeutiche	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Aggiunta di una nuova indicazione terapeutica o modifica di un'indicazione approvata			II
b) Soppressione di un'indicazione terapeutica			IB
Nota: quando la modifica avviene nel contesto dell'applicazione delle conclusioni di un procedimento di rinvio oppure, per un medicinale generico/ibrido/biosimilare, in seguito alla valutazione della stessa modifica per il medicinale di riferimento, si applicano rispettivamente le variazioni C.I.1 e C.I.2.			

Per i medicinali **rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale in classe A o H** in presenza di **una nuova indicazione terapeutica** prima di poter finalizzare la pratica va inviata dal Referente dell'Ufficio PPA al titolare AIC «**Comunicazione di parere favorevole per Aggiunta nuova indicazione**».

Il titolare AIC **entro 30 giorni** dalla data di ricezione della presente comunicazione deve presentare al Settore HTA ed economia del farmaco, **la propria proposta di prezzo ai sensi della normativa vigente**.

Alla fine dell'iter di contrattazione potrà essere finalizzata la pratica.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE COPERTE DA BREVETTO

L'aggiornamento degli stampati dei medicinali generici **per eliminazione o aggiunta di indicazioni terapeutiche per motivazioni legate alla copertura brevettuale del prodotto di riferimento** (originator) è gestito a livello nazionale dalle singole Autorità competenti, anche per i prodotti autorizzati con procedura di mutuo riconoscimento/decentrata.

In caso di medicinali generici già autorizzati, indipendentemente dal tipo di procedura utilizzata per la domanda di rilascio dell'AIC, per procedere all'**eliminazione** dagli stampati delle informazioni coperte da brevetto, limitatamente alle informazioni presenti nei paragrafi **4.1, 4.2 e 5.1** del riassunto delle caratteristiche del prodotto e delle corrispondenti sezioni del foglio illustrativo, l'AIFA accetta la presentazione di una variazione di **tipo IAIN**, sotto la categoria **C.I.z**.

Il successivo **re-inserimento** delle informazioni non più coperte da brevetto dei medicinali equivalenti, limitatamente alle informazioni presenti nei paragrafi **4.1, 4.2 e 5.1** del riassunto delle caratteristiche del prodotto e delle corrispondenti sezioni del foglio illustrativo è richiesta una variazione **C.I.z di tipo IA(in)**.

La presentazione delle variazioni indicate dovrà essere effettuata tempestivamente ed accompagnata dall'invio di una comunicazione circa l'avvenuto deposito della variazione stessa, con l'indicazione dei medicinali coinvolti e del codice pratica generato dal Portale Variazioni, all'indirizzo variazioni_brevetto@aifa.gov.it

C.I.12 Inclusione o soppressione del simbolo nero e delle note esplicative per i medicinali che figurano nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio aggiuntionale

C.I.12 Inclusione o soppressione del simbolo nero e delle note esplicative per i medicinali che figurano nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio aggiuntionale	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1	1, 2	IA _{EN}
Condizioni			
1. Il medicinale è incluso o rimosso dall'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio aggiuntionale (se del caso).			
Documenti da fornire			
1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: un riferimento all'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio aggiuntionale.			
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.			
Nota: questa variazione riguarda il caso in cui l'inclusione o la soppressione del simbolo nero e note esplicative non viene effettuata nell'ambito di un'altra procedura di regolamentazione (ad esempio un rinnovo o una variazione che alterino le informazioni sul prodotto).			

MONITORAGGIO ADDIZIONALE

- Sono medicinali oggetto di uno stretto e specifico monitoraggio da parte delle agenzie regolatorie.
- Si applica in particolare a:
 - medicinali contenenti **nuove sostanze attive** autorizzate in Europa dopo il 1 gennaio 2011; tutti i medicinali biologici (quali i vaccini e i derivati del plasma), inclusi i biosimilari, autorizzati dopo il 1 gennaio 2011;
 - medicinali per i quali il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è **tenuto a effettuare uno studio sulla sicurezza post-autorizzazione (PASS)**;
 - medicinali **soggetti a studi sulla sicurezza** dopo la concessione dell'AIC (risultati sull'uso a lungo termine o su reazioni avverse rare riscontrate nel corso della sperimentazione clinica);
 - medicinali la cui autorizzazione è **subordinata a particolari condizioni** (è il caso in cui l'Azienda è tenuta a fornire ulteriori dati) o **autorizzati in circostanze eccezionali** (quando sussiste una specifica motivazione per cui l'Azienda non può fornire un set esaustivo di dati) e medicinali **autorizzati con obblighi specifici sulla registrazione** o il **monitoraggio di sospette reazioni avverse al farmaco**.
- Ulteriori medicinali possono essere sottoposti a monitoraggio addizionale dietro **decisione del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agencia Europea dei Medicinali (EMA)**.
- Tali medicinali vengono **identificati da un simbolo nero**, un triangolo equilatero rovesciato, da includere nei fogli illustrativi e nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto insieme ad una dicitura standard per informare pazienti e operatori sanitari che il farmaco in questione è soggetto a monitoraggio addizionale

< ▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale.** Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.> **[Unicamente per medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale]**

RCP

FI

CASI STUDIO: ESEMPI APPLICATIVI



ESEMPIO 1: C.I.2.a ADEGUAMENTO ALL'ORIGINATOR

1. APPLICATION FOR VARIATION TO A MARKETING AUTHORISATION

Human Veterinary

National Authorisation in MRP/DCP

EU Authorisation

National Authorisation

Variation procedure number(s)¹ ?

[Click here to populate variation number in section 2](#)

Type of Application (tick all applicable options)

Single variation

Type IA_{MH}

Grouping of variations

Type IA

Worksharing

Type IB unforeseen² ?

Type IB

Type II

Type II Art. 29⁴ ?

Change(s) concern(s) (for Type IB and Type II variations only, tick all changes applicable)

Indication

Paediatric requirements

Safety

Following Urgent Safety Restriction

3. TYPES OF CHANGE(S)

Copy of the relevant page(s) from the Guideline for this/these change(s) is attached and the relevant boxes for conditions and documentation (both for Type IA and Type IB) are ticked.

Variations included in this application: Please follow instructions below to add variation
To add a variation Item, Click Show All Types and select check boxes for the required variation items. When all items have been selected click Show only Selected.

Show All Types

Variation	Selected
C.I.2.a	1

C.I.2	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet of a generic/hybrid/biosimilar medicinal products following assessment of the same change for the reference product	Procedure type	Top
<input checked="" type="checkbox"/> a)	Implementation of change(s) for which no new additional data is required to be submitted by the MAH	IB	+ -

Il medicinale equivalente ha presentato una variazione C.I.2 a) (N1B/2023/XXX) per adeguarsi alla variazione VN2/2022/XXX C.I.4 dell'originator



MEDICINALE EQUIVALENTE

1. APPLICATION FOR VARIATION TO A MARKETING AUTHORISATION

- Human Veterinary
 National Authorisation in MRP/DCP
 EU Authorisation
 National Authorisation

Variation procedure number(s) [Click here to populate variation number in section 2](#)

- Type of Application (tick all applicable options)
- Single variation Type IA_{2M}
 Grouping of variations Type IA
 Worksharing Type IB unforeseen? ?
 Type IB
 Type II
 Type II Art. 29* ?

- Change(s) concern(s) (for Type IB and Type II variations only, tick all changes applicable)
- Indication
 Paediatric requirements
 Safety
 Following Urgent Safety Restriction

3. TYPES OF CHANGE(S)

- Copy of the relevant page(s) from the Guideline for this/these change(s) is attached and the relevant boxes for conditions and documentation (both for Type IA and Type IB) are ticked.

Variations included in this application: Please follow instructions below to add variation
To add a variation item, Click Show All Types and select check boxes for the required variation items. When all items have been selected click Show only Selected.

Show All Types

Variation	Selected
C.I.2.a	1
C.I.2	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet of a generic/hybrid/biosimilar medicinal products following assessment of the same change for the reference product
	Procedure type <input type="text"/>
<input checked="" type="checkbox"/> a)	Implementation of change(s) for which no new additional data is required to be submitted by the MAH
	IB <input type="text"/>

MEDICINALE ORIGINATOR

3. TYPES OF CHANGE(S)

- Copy of the relevant page(s) from the Guideline for this/these change(s) is attached and the relevant boxes for conditions and documentation (both for Type IA and Type IB) are ticked.

Variation included in this application: Please follow instructions below to add variation

To add a variation item, Click Show All Types and select check boxes for the required variation items. When all items have been selected click Show only Selected.

Show All Types

Variation	Selected
C.I.z)	1
C.I.4	1

C.I	Changes (Safety/Efficacy) to Human and Veterinary Medicinal Products	Procedure type
<input checked="" type="checkbox"/> z)	Other variation	<input type="checkbox"/> IA <input checked="" type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> Art. 5 Implement. Date: <input type="text"/>

C.I.4	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data.	Procedure type
<input checked="" type="checkbox"/>		II <input type="text"/>

La presentazione della domanda di variazione del medicinale equivalente è CORRETTA?

Type of Application (tick all applicable options)
 *Note: Any change in Type of Application, will delete any selected variation in Section 3!

Single variation
 Grouping of variations
 Including a line extension³ ?
 Worksharing

Type IA_{IN}
 Type IA
 Type IB unforeseen² ?
 Type IB
 Type II
 Type II Art. 29⁴ ?

Change(s) concern(s)
 Medical Device

Change(s) concern(s) (for Type IB and Type II variations only, tick all changes applicable)

Indication
 Paediatric requirements
 Safety
 Following Urgent Safety Restriction
 Quality
 Annual variation for human influenza vaccines
 Non-food producing target species
 Other
 Variation to changes related to the active substance of a human coronavirus vaccine

Qual è la corretta presentazione?

Opzione 1

2 x C.I.2 a)

Opzione 2

**1 C.I.2 a)
1 C.I. z**

Opzione 2

Esempio 2: variazione di adeguamento alla linea guida EMA sugli eccipienti ad effetto noto

Quali documenti devo presentare a supporto della domanda?

22. Quali dati devono essere presentati per aggiornare i testi in accordo alla linea guida EMA sugli eccipienti?

Ove indicato un valore soglia al quale o al di sopra del quale è necessario inserire l'avvertenza indicata, per giustificare l'inserimento, o il mancato inserimento, della relativa informazione, deve essere allegata la sezione del modulo 3 del dossier autorizzativo nella quale è descritta la composizione quali-quantitativa in eccipienti del medicinale. Devono inoltre essere forniti i calcoli eseguiti per stabilire se la quantità di eccipiente presente nel medicinale supera o meno il valore soglia, al fine di definire la corretta avvertenza. Se non diversamente indicato, i valori soglia sono riferiti alla quantità di eccipiente assunto con la massima dose giornaliera raccomandata per il medicinale. Se il testo riporta il termine "per dose" si deve considerare la dose del medicinale. Si fa riferimento alla linea guida EMA per ulteriori informazioni.

Si applica il silenzio/assenso?

50. Si può applicare il silenzio/assenso alle variazioni C.I.z per adeguamento alla linea guida sugli eccipienti?

Le variazioni C.I.z per l'adeguamento alla linea guida eccipienti possono rientrare nell'applicazione della procedura del silenzio/assenso solo nei casi in cui l'avvertenza da inserire sia univoca e non sia necessaria una ulteriore valutazione per stabilire, in base ai diversi valori soglia, l'avvertenza più appropriata da inserire negli stampati. La procedura del silenzio/assenso per variazioni di adeguamento alla linea guida degli eccipienti è sempre applicabile per medicinali autorizzati con procedure di MR/DC, concluse a livello europeo, ove pertanto lo Stato membro di riferimento (RMS) abbia approvato il testo *common* e non sia richiesta un'ulteriore valutazione.

Esempio 2: variazione di adeguamento alla linea guida EMA sugli eccipienti ad effetto noto

Cosa si intende per univoca?

<p>Aspartame (E 951)</p>	<p>09/10/2017</p>	<p>Orale</p>	<p>Zero</p>	<p>Questo medicinale contiene x mg di aspartame per <dose> equivalente a x mg/<peso><volume>.</p> <p>Aspartame e' una fonte di fenilalanina. Può esserle dannoso se è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perche' il corpo non riesce a smaltirla correttamente.</p>	<p>Aspartame ingerito oralmente è idrolizzato nel tratto gastrointestinale. Fenilalanina è il principale prodotto della sua idrolisi.</p> <p>Informazione da considerare nel RCP: Non sono disponibili studi né non-clinici né clinici sull'uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane di età.</p>
---------------------------------	--------------------------	--------------	-------------	--	---

Alcol benzilico	09/10/2017	Tutte	Zero	Questo medicinale contiene x mg di alcol benzilico per <dose> <equivalente a x mg/<peso><volume>>. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.	
Alcol benzilico	09/10/2017	Orale, parenterale	Zero	Alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro agonico) nei bambini piccoli. Non somministrare a neonati fino a 4 settimane di età se non diversamente raccomandato dal medico.	La somministrazione endovenosa di alcol benzilico è stata associata a gravi eventi avversi e morte in neonati (sindrome da respiro agonico). Non è nota la minima quantità di alcol benzilico per cui si manifesta la tossicità. Informazione da riflettere in RCP: avvertenza al paragrafo 4.4 se usato in neonati.
Alcol benzilico	09/10/2017	Orale, parenterale	Zero	Non usare per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età) se non diversamente raccomandato dal medico o dal farmacista.	Rischio aumentato nei bambini piccoli a causa di accumulo.
Alcol benzilico	09/10/2017	Orale, parenterale	Zero	Chieda consiglio al medico o al farmacista se è in gravidanza o sta allattando. Questo perché grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).	
Alcol benzilico	09/10/2017	Orale, parenterale	Zero	Chieda consiglio al medico o al farmacista se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perché grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).	Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).
Alcol benzilico	09/10/2017	Topica	Zero	Alcol benzilico può causare lieve irritazione locale.	

Esempio 3: modifiche al QRD template e frase sulle segnalazioni avverse

Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto

4.8 Effetti indesiderati

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).*

Foglio illustrativo

4. Possibili effetti indesiderati

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga <al medico> <o> <,> <al farmacista> <o all'infermiere>. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).* Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Allegato V

Italia

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Nell'ambito di quale variazione posso farlo?

23. E' possibile aggiornare l'indirizzo per l'invio delle segnalazioni relative agli eventi avversi contestualmente a una variazione del gruppo B?

Il cambio indirizzo segnalazioni avverse all'interno di variazioni del gruppo B non è accettabile in accordo a quanto specificato dalla Q&A 3.16 del documento Q&A - *List for the submission of variations for human medicinal products according to Commission Regulation (EC) 1234/2008 CMDh/132/2009/Rev.57*, reperibile al seguente link:
https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_132_2009_Rev57_12_2021_clean_-_QA_on_Variations.pdf.

L'indirizzo può essere modificato in occasione della prima variazione utile con impatto sugli stampati di tipo IB e di tipo II del gruppo C, del rinnovo dell'AIC o attraverso la presentazione di una procedura di variazione nazionale di tipo IA C.I.z.

3.16. Under which classification category can editorial changes be submitted?

Answer:

Editorial changes in the SmPC (and corresponding PIL/labelling), updates in line with the QRD template, adaptation to excipient guidelines, etc. without any impact on the content of the dossier, can be included within the scope of another planned type IB or type II variation under chapter C that affects the product information. No separate variation submission is necessary and no reference to a variation code is required.

Changes to the details of the national reporting systems to communicate adverse reactions as laid down in Appendix V are also regarded as editorial, but if needed this information may also be updated through a national type IA C.I.z procedure.

Concerning other editorial changes of Module 3, 4 and 5 please refer to EMA [Post-authorisation Guidance Q&A on Editorial Changes](#).

Esempio 4:

La variazione B.II.b.1.a) di sostituzione del confezionamento secondario ha impatto stampati? **NO**

La variazione B.II.b.1.a) di sostituzione del confezionamento secondario ha impatto sulla Determina AIC? **NO**

B.II.b)

Fabbricazione

B.II.b.1 Sostituzione o aggiunta di un sito di fabbricazione per una parte o per la totalità del procedimento di fabbricazione del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Sito di confezionamento secondario	1, 2	1,3, 8	IA _{ex}
b) Sito di confezionamento primario	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{ex}
c) Sito in cui sono effettuate tutte le operazioni di fabbricazione, ad eccezione del rilascio dei lotti, del controllo dei lotti e del confezionamento secondario, o destinato alle forme farmaceutiche prodotte attraverso procedimenti di fabbricazione complessi			II
d) Sito che richiede un'ispezione iniziale o specifica a un prodotto			II
e) Sito in cui sono effettuate tutte le operazioni, ad eccezione del rilascio dei lotti, del controllo dei lotti e degli imballaggi primario e secondario, per i medicinali non sterili.		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Sito in cui sono effettuate tutte le operazioni, ad eccezione del rilascio dei lotti, del controllo dei lotti e del confezionamento secondario, per i medicinali sterili (compresi quelli fabbricati secondo un metodo asettico), ad esclusione dei medicinali biologici/immunologici		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB

ESEMPIO 5

La variazione di cambio denominazione del medicinale è una modica che ha impatto sugli stampati?

A.2 Modifiche nella denominazione (di fantasia) del medicinale	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) per i prodotti autorizzati secondo la procedura centralizzata	1	1, 2	IA _N
b) per i prodotti autorizzati secondo la procedura nazionale		2	IB
Condizioni			
1. La verifica da parte dell'EMA relativa all'accettabilità della nuova denominazione è stata fatta ed è risultata positiva.			
Documenti da fornire			
1. Copia della lettera dell'EMA recante accettazione della nuova denominazione (di fantasia).			
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.			

<▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.> [Unicamente per medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Nome (di fantasia) dosaggio forma farmaceutica}

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<2.1 Descrizione generale> [Unicamente per medicinali per terapia avanzata]

<2.2 Composizione qualitativa e quantitativa> [Unicamente per medicinali per terapia avanzata]

<Eccipienti(i) con effetti noti>

<Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.>

3. FORMA FARMACEUTICA

<La linea d'incisione serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.>

<La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.>

<La compressa può essere divisa in dosi uguali.>

ESEMPIO 6

In caso di blister già registrato PVC/Alu, la presentazione di una variazione per l'aggiunta di un blister con lo stesso materiale (PVC/Alu) ma con spessore o grammatura differente in uno dei due componenti, comporta l'attribuzione di un nuovo codice AIC?

No, il diverso spessore o la diversa grammatura non comporta l'attribuzione di un nuovo codice AIC. L'aggiunta di un confezionamento primario con specifiche tecniche diverse da quelle del confezionamento autorizzato, quali spessore e grammatura, dovrà essere richiesta tramite apposita variazione e la relativa sezione del dossier aggiornata di conseguenza.

ESEMPIO 7

L'Applicant invia la LoI, al CMDh contact point di AIFA, per una procedura di WS per una variazione di sicurezza C.I.4 per questi due medicinali dello stesso Titolare:

- 1) Farmaco X autorizzato nazionalmente in IT**
- 2) Farmaco Y autorizzato nazionalmente in DE**

La richiesta è corretta?

SI



Dott.ssa Margherita Parziale
Ufficio Procedure Post Autorizzative
Email: m.parziale@aifa.gov.it